

# ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

PÁSZTOR EMIL

ÚJ EREDMÉNYEK  
A HYPOPHYSIS ADENOMA  
SEBÉSZI KEZELÉSÉBEN  
ÉS KUTATÁSÁBAN

82

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST  
MEDICINA KÖNYVKIADÓ, BUDAPEST



ÉRTEKEZÉSEK  
EMLÉKEZÉSEK

# ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

SZERKESZTI  
TOLNAI MÁRTON



PÁSZTOR EMIL

ÚJ EREDMÉNYEK  
A HYPOPHYSIS ADENOMA  
SEBÉSZI KEZELÉSÉBEN  
ÉS KUTATÁSÁBAN

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓ

1988. JANUÁR 19.

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST  
MEDICINA KÖNYVKIADÓ, BUDAPEST

A kiadványsorozatban a Magyar Tudományos Akadémia 1982.  
évi CXLII. Közgyűlése időpontjától megválasztott rendes  
és levelező tagok székfoglalói — önálló kötetben — látnak  
napvilágot.

A sorozat indításáról az Akadémia főtítkárának  
22/1/1982. számú állásfoglalása rendelkezett.

ISBN 963 05 5615 4

Kiadja az  
Akadémiai Kiadó, Budapest  
Medicina Könyvkiadó, Budapest

© Pásztor Emil, 1990

Minden jog fenntartva, beleértve a sokszorosítás, a nyilvános  
előadás, a rádió- és televízióadás, valamint a fordítás jogát,  
az egyes fejezeteket illetően is.

Printed in Hungary

# A TRANSSPHENOIDALIS MŰTÉT BEVEZETÉSÉNEK ELŐZMÉNYEI ÉS FELTÉTELEI

Az 1970-es években jelentősen megváltozott a hypophysis adenomák kezelésének, különösen sebészi kezelésének lehetősége és módszere. Ezen minőségi változásnak több feltétele volt.

1. A neuroendokrinológiai alapkutatásokban nemzetközileg meghatározó volt Szentágothai és iskolájának (*Szentágothai és mt.*, 1962; összefoglaló tanulmányok: *Halász*, 1980; *Palkovits*, 1979) munkássága. A hypophysis és hypothalamus között feltárt kapcsolatok, valamint a központi idegrendszernek a hypothalamus–hypophysis tengelyre történő befolyásának igazolása világviszonylatban irányt szabott a kutatásoknak. Az anatómiai és funkcionális anatómiai kutatások kibővültek a hisztológiai, biokémiai, immunológiai vizsgálómódszerekkel, a sejtszintű kutatásokat ultrastrukturális és molekuláris szintű kutatások követték. Ma már olyan módszerekkel is rendelkezünk, amely egyetlen sejt in vitro hormontermelését képes mérni, az NMR spektroszkópia pedig egyes atommagok sűrűségét, mozgását képes regisztrálni biológiai szövetben.

Az elméleti kutatások a klinikai endokrinológia fejlődését biztosították. Különösen a radioimmunoassay (RIA) vizsgálatok bevezetése

adott nagy lendületet a klinikai neuroendokrinológiának. A RIA vizsgálatokkal ugyanis pontosan meghatározhatjuk a hypophysis hormonok vér-serum szintjét (a prolaktin hormon-szint meghatározás azonban nem elégséges, mert azt jelentősen befolyásolja a fizikai igénybevétel, a stressz, zsírsavak, glukóz, aminosavak bevitele, de neurális úton az alvás-ébrenlét periódusa is). Fontos tehát a basalis hormonszintek többszöri meghatározása, a napszaki ciklusok normális változásának követése. A fiziológiás változások megszűnése már önmagában is fontos és értékelendő adat. Szükséges a perifériás hormonok, ill. hormonszerű anyagok basalis értékének meghatározása is.

A pontosabb kivizsgálás azonban további tesztvizsgálatot igényel a kóros vagy normális működés igazolására, a hypothalamus-hypophysis rendszer funkcionális állapotának és a rezerv kapacitások meghatározásának tisztázására.

A tesztvizsgálatok során a hormontermelést normálisan fokozó vagy csökkentő behatásokat (gyógyszerek, hormonok) alkalmazunk és azt vizsgáljuk, hogy a reakció (a vizsgált hormonszint változása) megfelelő időben és mértékben bekövetkezik-e, kapunk-e egyáltalán választ vagy éppen ellentétes a hatás. A különböző stimulációs tesztekkel hatást gyakorolhatunk az egyes hormonok termelésére 1. az egész hormonális tengely ingerlésével, 2. a hy-

pophysis elülső lebeny gyógyszeres stimulációjával, 3. a perifériás hormonok megvonásával, 4. hypophyseotrop hormonokkal történt stimulációval, 5. a perifériás mirigyet stimuláló glandotrop hormonokkal. A szupressziós tesztek a károsan emelkedett hormonszintek csökkentését kísérlik meg.

Egy-egy tesztvizsgálat több hormon termelésének viszonyait befolyásolhatja, tehát a reakció vizsgálatakor több hormon vérszintjét kell sorozatban meghatároznunk: pl. az inzulin hypoglikémiás-teszt normálisan a növekedési hormon-, a prolactin-, sőt az ACTH hormon-titerét fokozza, areaktív tumor esetén a magas basalis hormonszint ellenére csökkent reakciót kapunk (I. táblázat).

2. A korszerű lehetőségek a hypophysis adenomák pathológiai felosztását alapvetően változtatták meg. A korábbi, egyszerű festéseken alapuló chromophob, acidophil, basophil adenoma megkülönböztetés ellentétbe került a klinikai megfigyelésekkel. Amikor egy akromegaliás beteget operáltunk, joggal vártuk, addigi ismereteink alapján, hogy a hisztológiai diagnózis eosinophil adenoma lesz. Többször kaptuk azonban a chromophob adenoma diagnózisát.

Az elektronmikroszkópos (EM) vizsgálatok bevezetésével egyértelműen tisztázódott, hogy a festési eljárásokkal chromophob adenomának minősülő esetek nagy részében a sejtek cytoplasmája hormonszemcséket tartalmaz (1.



**I. táblázat:** Endokrinológiai módszerek a hypothalamus–hypophysis működészavar vizsgálatára

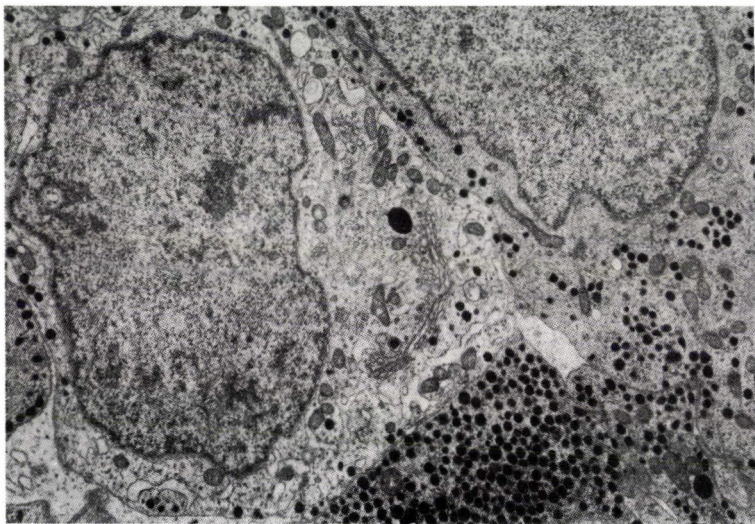
<i>I. Basalis hormonszintek</i>					
1. Hypophysis elülső lebeny hormonjainak meghatározása	Növekedési hormon (GH)	Prolactin (PRL)	ACTH	TSH	LH, FSH
2. Perifériás hormonok meghatározása	Somatomedi-nek	—	Cortisol, (circadian ritmus)	Thyrexine triiodo-thyronin	Testosteron, estrogenek, progesteron
<i>II. Stimulációs tesztek</i>					
1. Hypothalamus–hypophysis perifériás mirigy tengely stimuláció	Insulin hypoglikémia Arginin	Insulin hypoglikémia Phenothiazine	Insulin hypoglikémia	—	Clomiphen
2. Hypophysis elülső lebeny stimuláció	L-dopa	—	—	—	—

3. Perifériás hormon megvonás-hypothalamus-hypophysis stimuláció	—	—	Metopiron	Antithyreoid szerek	Antian- drogének
4. Hypophysis elülső lebeny stimulációja hypophyseotrop hormonokkal	(TRH)	TRH	Lisin-vaseopressin	TRH	LH-RH
5. Perifériás mirigy stimulációja glandotrop hormonokkal	—	—	ACTH-stimulációs teszt	TSH-stimulációs teszt	HCG-stimulációs teszt
III. <i>Hormontermelést csökkentő (suppression) tesztek</i>	Orális glukóz tolerancia teszt Bromocriptin	L-dopa Bromocriptin	Dexamethason	T <sub>3</sub> -supressio	—



ábra). A hypophysis adenomák modern felosztása a daganatszövet EM képe alapján történik, amelynek kidolgozásában magyar kutatóké, Kovács Kálmáné és Horváth Éváé az érdem (II. táblázat).

A korszerű diagnózis azonban azt is igényli, hogy a sejtekben termelt hormont pontosan identifikáljuk. Az immuncytokémia módsze-



**1. ábra.** Hypophysis adenoma elektronmikroszkópos képe. A festési eljárásokkal és fénymikroszkópos vizsgálattal a daganat chromophob adenomának felel meg, amelyet a régi felfogás hormont nem termelő daganatnak tartott. Az elektronmikroszkópos kép a sejtek cytoplasmájában hormonszemcsék jelenlétét igazolja. Ennek alapján mai diagnózisunk: gyéren granulált növekedési hormon adenoma. A beteg klinikai tünete akromegalia volt

**II. táblázat:** Horváth és Kovács klasszifikációja a hypophysis adenomák ultrastrukturális képe alapján (1986)

Adenoma típus	Gyakoriság (%)
Prolactin sejt adenoma	
gyéren granulált	27,5
sűrűn granulált	0,5
Növekedési hormon sejt adenoma	
gyéren granulált	7,9
sűrűn granulált	7,1
Kevert, növekedési hormon és prolactin	5,2
Acidophil törzssejt adenoma	2,5
Mammomatroph adenoma	1,4
Corticotroph sejt adenoma	
endokrinológiailag aktív	8,1
endokrinológiailag nem aktív	5,7
Thyrotroph sejt adenoma	0,6
Gonadotroph sejt adenoma	4,5
Null-sejt adenoma	
nem oncocytás	17,4
oncocytás	7,3
Több hormont termelő adenoma	4,3

reivel meghatározható, hogy a sejtekben termelt hormonszemcsék milyen hormont tartalmaznak. A legújabb technikával viszont az látszik bizonyíthatónak, hogy egyetlen sejt többféle, vagy legalábbis kétféle hormont képes termelni (Kovács előadása Intézetünkben, 1986. decemberben).

3. A hetvenes évek elején a röntgentechnika forradalmi fejlődéseként a computeres tomográf (CT) került a klinikusok birtokába. A CT-nek az intra- és suprasellaris daganatok diag-

nózisában és elkülönítő kórismézésében különösen nagy jelentősége van. Az új vizsgálómódszer ugyanis a csont és a lágyrészek elváltozásait egyaránt ábrázolja és egy olyan terület pathológiás elváltozásait tisztázza, amelyet korábban csak invazív vizsgálattal lehetett megközelíteni, vállalván az azzal járó szövődmények kockázatát. A CT-vel kombinált pozitív kontrasztanyag cisternográfia további finomítása a módszernek. Mindezek mellett a korábbi röntgentomográf vizsgálatok újabb, vékonyréteges formája és az angiográfia újabban kifejlesztett elektronikus erősítéses formája, a digitális angiográfia alkalmazása szükségessé válhat a kivizsgáláshoz. A nyolcvanas évek képi ábrázolása a mágneses magrezonancián alapuló vizsgálat (MRI = Magnetic Resonance Imaging).

4. Az idegsebészek a hetvenes években kezdtek használni műtéteikhez a sebészi mikroszkópot (4—24-szeres nagyítás). Az ezzel együtt kifejlesztett mikroműszerek és az így kialakult microneurosurgery bevezetése tette lehetővé a hypophysis adenomák műtéteinek új módszerét, a műtéti behatolás megváltoztatását. Az új módszer 1. javította a műtét eredményességét, jelentősen csökkentette a műtéttel összefüggő komplikációkat és halálozást, 2. korábban nem megközelíthető kisméretű daganatokat tett eltávolíthatóvá és 3. a kisebb agyi traumatizáció miatt kiterjesztette a műtét lehetőségét a geriátriai beteganyagra is.

Az említett tényezők együttesen lehetővé tették, hogy a hypophysis adenomák korábban rutinszerű craniotomiás műtétjét a transsphenoidalis behatolásból kivitelezett mikrosebészet váltsa fel. A craniotomiás feltárást, amikor a homloklebenyt megemelve jutunk el a sella vidékére és a suprasellaris régióba, ma a hypophysis adenoma műtéteknek csak kb. 5%-ában alkalmazzuk, a daganat para-, retro- vagy praesellaris lokalizációjakor.

### *Elkülönítő kórisme*

A sella turcica elváltozásával, hormonális zavarokkal vagy a látópálya károsodásával járó tünetek nem feltétlenül hypophysis adenoma jelenlétét igazolják. Jelentős számú egyéb pathológiás elváltozás okozhat hasonló tüneteket. Ezeknek a kórképeknek elkülönítése azért döntő, mert ugyanazon a területen helyet foglaló különböző pathológiás elváltozás más és más műtétet és feltárást igényel, más és más módon operálható meg a legjobb hatásfokkal. A differenciális diagnosztika leggyakoribb lehetőségei a következők:

Hypophysis adenoma

Craniopharyngeoma

Tuberculum sellae meningeoma

Planum sphenoidale meningeoma

„Üres” sella



Carotis „óriás”-aneurysma  
Opticus glioma  
Hypothalamus glioma  
Mediális kisszárnny meningeoma  
Epidermoid  
Egyéb parasellaris daganatok

A *craniopharyngeoma* a Rathke-tasak maradványából eredő daganat, amely gyermekkorban gyakoribb. Főleg supra- vagy retrosellaris elhelyezkedésű, intrasellaris terjedés esetén jelentős selladestrukciót okoz. A daganat cystát és meszet is tartalmazhat. Leggyakoribb hormonális tünete a hypogonadismus, a diabetes insipidus és a növekedés zavara (gyermekeknél). A hormonális tünetek háttérbe szorítása vagy elhanyagolása esetén az első tünet a látásromlás, amikor a jelentős nagyságú suprasellaris tumor a chiasmát vagy a látóideget komprimálja. Kisebb gyermekek a látótérkiesést vagy az egyik szem fokozatos látásképtelenségét sem realizálják és így későn, már a koponyaűri nyomásfokozódás tüneteivel kerülnek vizsgálatra (a III. kamra kompressziója és a liquorutak elzáródása miatt).

A *tuberculum sellae* és a *planum sphenoidale*, ill. *diaphragma sellae meningeoma* az agyburkokból kiinduló, extracerebralis, jóindulatú daganat. A chiasma nyomásával okoz látászavart, de a hypophysis-nyél vagy a hypothalamus kompressziója miatt hormonális tünetek is felléphetnek.

Az „üres” (*empty*) *sella* azt a pathológiás állapotot jelzi, amikor a tágultabb *sella* üregét a subarachnoidalis tér kitágulása folytán liquor tölti ki. A hypophysis állománya összenyomott, ennek ellenére ritkán észlelhető jelentősebb hypopituitarizmus, inkább enyhébb fokú hyperprolactinaemia. Ha a chiasma prefixált, belenyomódhat az „üres” sellába, amely bitemporalis hemianopiát eredményez. Az „üres” *sella* leggyakoribb tünete mégis a fejfájás.

Az *arteria carotis internából* mediálisan eredő, óriás méretű aneurysma kitöltheti és tágítja a sellát, rendszerint destruálja a dorsum sellae-t. Suprasellaris terjedésével a hypophysis hormonok hiányának tüneteit és chiasma laesiot okoz.

A (fejlődéstanilag az agy fehérállományának megfelelő) *nervus opticus* astrocyta elemeiből kiinduló daganat (*glioma*, *spongioblastoma*) kezdetben látási panaszokat okoz. A látótér károsodása vagy a foramen opticum tágulata alapján gondolnunk kell ezen tumor lehetőségére, de késői esetekben a súlyos látásromlás és a hypothalamus károsodásának tünetei miatt igen nehéz elkülöníteni más suprasellaris daganattól, különösen craniopharyngeomától.

A *hypothalamusból* kiinduló *glioma* már korai stádiumában hormonális zavarokat okoz. Később a III. agykamrát infiltrálja és így a liquor-keringést elzárva koponyaűri nyomásfokozódáshoz vezet.

Az *os sphenoidale* kisszárnnyának mediális részében növekvő *meningeoma* parasellaris hypophysis adenoma képét utánozhatja elsősorban a szemmozgató idegek károsodásának tüneteivel.

Az *epidermoid* (cholesteatoma) típusos lokalizációja a parasellaris regio, a fent említett tünetekkel.

Egyéb, ritkábban előforduló és főleg a parasellaris tájon lokalizált daganat a chondroma, osteoma, chordoma.

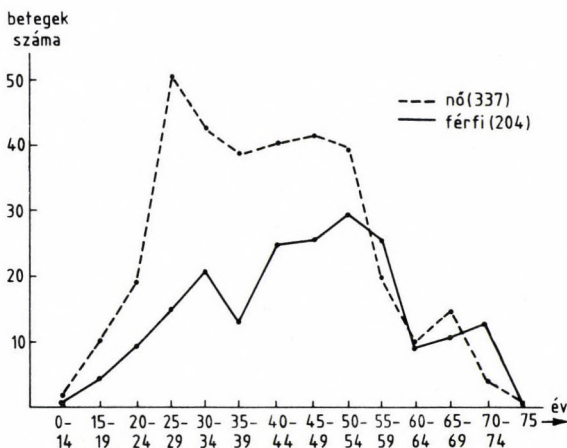
A rendelkezésünkre álló diagnosztikus módszerekkel a felsorolt daganatféleségek nagy biztonsággal elkülöníthetők. Diagnosztikus kétségek esetén, ha a daganat a diaphragma sellae níveljét meghaladja, craniotomiás műtétet végzünk, mert így minden típusú daganat feltárható. A műtét közbeni szövettani vizsgálat szabja meg a további sebészi aktivitás jellegét és lehetőségeit.

### *Beteganyag*

1987. szeptember 15-ig 541 beteget operáltunk transssphenoidalis behatolásból. Betegünk között 337 nő és 204 férfi volt.

Ez a műtéti megoldás lehetővé tette, hogy jelentős számú időskorú beteget is operáljunk. Legfiatalabb betegünk 4 éves, a legidősebb 77 éves volt. A kor szerinti megoszlást a 2. ábra mutatja. Az irodalomból is ismeretes, és saját





2. ábra. Hypophysis adenomás betegek kor és nem szerinti megoszlása 5 éves szakaszokra bontva

anyagunk is azt mutatja, hogy a hypophysis adenomás betegek életkori megoszlásában két gyakorisági csúcs észlelhető. Az egyik a 25—35 éves korcsoport, a másik a 45—55 éves korcsoport területébe esik. Ugyanakkor saját időskorú betegeink adatait analizálva még egy, bár kisebb mértékű, gyakorisági csúcsot észlelünk a 65—70 éves korcsoportban. A fiatal és időskorú betegek száma (III. táblázat) egész

III. táblázat: Fiatal és időskorú hypophysis tumoros betegek

14 éves kor alatt	3/541	= 0,6%
20 éves kor alatt	17/541	= 3,1%
60 éves kor felett	64/541	= 12 %
65 éves kor felett	45/541	= 8,4%

beteganyagunk 10—15%-át képezi. A gyermekkor (14 év alatt) az egész beteganyagnak csupán 0,6%-át adja, ez kissé magasabb, mint az amerikai adat. Időskorú betegeink (65 év felett) száma csak 8,4%-a az egész beteganyagnak, amely viszont kevesebb, mint az amerikai adat. Ez nyilvánvalóan a magasabb átlagos életkorral magyarázható.

Egész beteganyagunk említett nemek szerinti megoszlásához (337 nő, 204 férfi = 62% nő, 38% férfi) képest a fiatalkori és az időskori beteganyag lényeges eltérést mutat (2. ábra, IV. táblázat). 20 év alatti életkorban kevesebb,

**IV. táblázat:** Nemek szerinti megoszlás fiatal- és időskorban

20 év alatt	leány/fiú	12/5	= 70%/30%
65 év felett	nő/férfi	20/25	= 44%/56%
70 év felett	nő/férfi	5/14	= 26%/74%

mint egyharmad a fiúk száma. Időskorú (nemzetközi megegyezés alapján a 65 éves kor feletti) betegeink csoportjában (45 beteg) a férfiak már 10%-os túlsúlyban vannak, ami lényegesen eltér az összbeteganyag megoszlásától. A 70 év feletti kategóriában a férfiak száma nagyon megnő, közel háromszorosa a nők számának. Úgy látszik tehát, hogy a nemekkel kapcsolatos hormonális különbségek a daganatok gyakorisági megoszlásában is jelentős szerepet játszanak.

A fiatal- és időskor betegsége más és más diagnosztikus és műtéttechnikai problémát is felvet, amellyel a középkorú betegnél nem, vagy kevéssé találkozunk.

Fiatal-, főleg kisgyermekkorban a látászavar, a látótérkiesés kevéssé realizálódik. A gyermek a temporális látótérkiesést nehezen realizálja, de sajnos a szülők is néha későn veszik észre még a súlyosabb látászavart is. A gyermekek közül tehát általában sokkal súlyosabb látópálya károsodással kerülnek a betegek műtetre.

Gyermek- és fiatal serdülőkorban igen gyakori a hasonló hormonális zavarokkal és látópálya-károsodással járó másik daganatféleség, a craniopharyngeoma. Fontos elkülöníteni a nervus opticultól kinövő gliomát is. Fiatalkorban a dermoid, epidermoid, az arachnoidalis cysta is gyakori és diagnosztikus problémát jelent. Ezen elváltozások egy része, még ha intrasellarisan is terjed és a sellát is tágítja, más műtéti megoldást igényel.

Az egészen fiatal gyermekkorban a transsphe-noidalis műtét akadályát jelentheti, hogy a sinus sphenoidalis még nincs megfelelően kifejlődve.

Időskorban a betegség időbeni felismerése szintén probléma. Míg egész beteganyagunkban a suprasellarisan is terjedő és látópálya-károsodást okozó nagyméretű tumorok 54%-ban fordultak elő, addig gyakoriságuk az időskorban már 81% volt. Az időskorú betegek

45%-a a látás károsodásának panaszával jelentkezik orvosnál. Ez nem jelenti azt, hogy az adenomának más tünetei nincsenek, csak ezeket a betegek elhanyagolják. Időskorban általában a hypophysis csökkent működésének tünetei állnak fenn a tumor destruáló hatása miatt. A száraz, vékony, sápadt bőr, a testszövet ritkasága, a fáradékonyság és gyengeség, a csökkent libido és impotencia mind a hypopituitarizmus tünete, amelyeket egyszerűen a „korral járó” elváltozásnak tartanak. Feltűnő, hogy nálunk a 60—65 éves férfiak impotenciáját milyen egyszerűen fogadják el a betegek és házastársuk mint az idősebb kor velejáróját ahelyett, hogy orvoshoz fordulnának.

### *Tünettan*

Betegeink klinikai tünettan szerinti megoszlása:

#### I. Hormonális funkciózavar tünetei:

1. Akromegália 159 beteg (29%)
2. Dysmenorrhoea-galactorrhoea syndroma, impotencia 93 beteg (17%)
3. Cushing-szindróma 59 beteg (11%)
4. Hypopituitarizmus 230 beteg (42%)

#### II. Látópálya károsodásának tünetei

235 beteg (43%)

#### III. Hypophysis apoplexia 28 beteg (5%)



I.1. A fokozott növekedési hormon-termelés a csontok, a lágyrészek és a belső szervek jellegzetes túltengését okozza: az epiphysis fugák záródása előtti korban az eredmény óriásnövés, felnőttkorban akromegalia.

Rendkívül téves az a nézet, amely az akromegaliát elsősorban kellemetlen kozmetikai elváltozásnak tartja. Ugyanis egy következményeiben súlyos betegségről van szó: a kezeletlen akromegaliás betegek várható életkora rövidebb. A mortalitás cardiovascularis, cerebrovascularis, légúti és egyéb rosszindulatú betegségek társulásából adódik, amelyekről hazai közlemények is szólnak (*Holló, 1977; Laczi és mt., 1979; Gáspár és László, 1980; Gáspár és mt., 1980 a, b*). A betegeket tehát a betegség korai szakaszában kell megfelelő kezelésben, esetleg műtétben részesíteni.

Az akromegalia klinikai megnyilvánulásai:

1. Endokrin zavarok:

a) Metabolikus zavarok:

fokozott anyagcsere, izzadás, csökkent szénhidrát-tolerancia, diabetes mellitus, hypercalcaemia, hypercalcuria, hyperphosphataemia

b) Egyéb hypophysis-hormonzavarok:

hypopituitarizmus, diabetes insipidus

c) Egyéb tumorok társulása:

mellékpajzsmirigy, mellékvese, hasnyálmirigy-daganatok, pheochromocytoma, carcinoid tumor

2. Zsigerek (máj, lép, vese) megnagyobbodása
3. Mozgászavarok:  
csont, ízületek, lágyrészek megvastagodása, spondylosis, proximális myopathia
4. Idegrendszeri zavarok:  
„carpal tunnel”-szindróma, egyéb idegbeccsipődési szindrómák, lumbago, ischiás, diabétes szövődményei
5. Szív- és érrendszeri zavarok:  
magas vérnyomás és szövődményei, cardiomyopathia, diabetes szövődményei
6. Bőrgyógyászati zavarok:  
vastag, zsíros bőr, hirsutizmus, Raynaud-jelenség, lipomák

I.2. A nőknél dysmenorrhoea-galactorrhoea szindrómát, férfiaknál elsősorban impotenciát okozó betegség a hypophysis prolaktint termelő sejtjeinek túlprodukciója, ill. daganatos túltermelése. De a vér magasabb prolactin szintjét (hyperprolactinaemia) okozhatja nagyfokú stressz, hypothyreosis, krónikus veseelégtelenség, ezenkívül több gyógyszer is (chlorpromazin, haloperidol, reserpin, methyldopa, ösztrogén-készítmények).

A prolactinoma (hyperprolactinaemia) tünettana:

<i>Nők</i>	<i>Férfiak</i>
Amenorrhoea	Impotencia, csökkent libido
Galactorrhoea	

Terméketlenség	Galactorrhoea
Férhias szőrzet	Oligospermia, csökkent ejaculatum
	Nőies szőrzet és zsír-elosztás

A gyógyszeres vagy műtéti kezelés (Godó és Sas, 1980) választása egyedi konzultáció alapján dönthető el.

Felhívjuk a figyelmet arra, hogy hazánkban sokkal kevesebb impotens férfi kerül a hyperprolactinaemia alapján kezelésre, mint ahogy azt a nemzetközi statisztikák alapján várhatnánk. Valószínű, hogy az ismertetett endokrin tünetek a nőkben nyilvánvalóbbak és hamarabb vezetnek a beteget orvoshoz, mint a férfiakat a ritkán bevallott és akkor is gyakran általános vagy neurotikus tünetként kezelt potenciázavarok.

I.3. Cushing-szindrómát az adrenocorticotrop-hormon (ACTH) fokozott termelődése okoz. Ennek tünetei a következők:

Hízás (törzs), livid striák  
Hirsutismus  
Magas vérnyomás  
Könnyen bevérző, vékony bőr, acne  
Proximális izomgyengeség  
Menstruáció, ill. libido zavara  
Osteoporosis  
Fejfájás



Tisztázandó azonban, hogy a tüneteket nem mellékvese-daganat vagy más szervek (elsősorban pancreas vagy tüdő) rosszindulatú daganatának paraneoplasztikus hatása okozza-e. Erre a megfelelő műszeres és hormonális vizsgálatok alkalmasak.

A Cushing-szindróma korábbi klasszikus kezelése kétoldali mellékvese-rezekció volt. E kezelés után néhány évvel gyorsan növekvő, invazív basophil adenoma alakul ki (Nelson-szindróma). Feltételezhető, hogy egy előzőleg már meglevő és az eredeti tüneteket okozó mikroadenoma indul növekedésnek. Ez életveszélyes állapot, amely a további kezeléssel (műtét és besugárzás) is nehezen gyógyítható. A mellékvese-műtéten átesett betegek rendszeres klinikai szemészeti és koponyaröntgen-vizsgálatra szorulnak.

I.4. Hypopituitarizmus az agyalapi mirigy normális hormontermelésének csökkenése. Daganatos esetben ez úgy alakul ki, hogy a hormont nem termelő daganat összenyomja és működésképtelenné teszi a nem kóros mirigy-állományt.

A komprimált elülső lebeny hormonjai közül előbb a luteinizáló és a follikulus-stimuláló hormon, majd a növekedési hormon termelése csökken, később a lecsökkent ACTH- és a thyreoidea stimuláló hormonszint társulásával alakul ki a típusos „hypopituiter” küllem: a beteg bőre száraz, vékony, sápadt, a testszövet vékony szálú, ritka, törékeny. A betegek

csökkent libidóról, ill. impotenciáról számolnak be, és amenorrhoea alakulhat ki. Fáradékonyság és gyengeség gyakori általános tünet.

A hypothalamusban termelt és a hátsó lebenyben tárolt hormonok (antidiuretikus hormon, oxytocin) szintje viszont csak hatalmas méretű és a hypothalamust komprimáló daganatok esetén csökken tartósan.

II. A látópálya károsodásának tünetei a n. opticusra, a chiasmára és a tractus opticusra kifejtett közvetlen nyomás következtében alakulnak ki. A daganat az említett struktúrákat nem infiltrálja. Ideális lenne, ha az esetek döntő többségében már a hormonális zavarok alapján diagnosztizálni tudnánk a daganat jelenlétét, mielőtt az nagy mérete alapján látópályakárosodást okoz.

A daganat leggyakoribb középvonali elhelyezkedése és így a chiasma nyomása miatt a látópálya-károsodás bitemporális látótérkieséssel kezdődik. Legenyhébb formában a látóterek temporális beszűkülése, quadráns kiesése észlelhető a kis izopterekkel vizsgálva. Később kialakul a teljes kétoldali temporális látótérfél kiesése, ha ez a centrumot is érinti, hirtelen csökken a látásélesség. A n. opticus közvetlen nyomása az azonos oldali teljes látótér kiesésével és vaksággal járhat. A tractus opticus izolált károsodása ritka, az ellenoldali homonym hemianopia valamely formáját okozza.

Az ophthalmoneurológiai vizsgálat a szemfenék, ill. a látóidegfő megtekintésével arra a

fontos kérdésre is választ tud adni, hogy a látóidegrostok összenyomódása milyen hosszú ideje állt fenn. A papilla sápadtsága, majd elfehéresedése (atrófiája) a rostok hosszú ideje fennálló nyomására, azok degenerációjára utal. Sajnos az ilyen fokú elváltozás már alig visszafordítható. Így már a nyomást megszüntető műtét előtt is nagy valószínűséggel prognosztizálható a műtét ilyen vonatkozású eredményessége vagy eredménytelensége.

III. A hypophysis apoplexia egy olyan klinikai szindróma, amit hirtelen kialakuló fejfájás és látásromlás jellemez. Ehhez az esetek jelentős részében hányinger, hányás, meningealis izgalmi jelek és ophthalmoplegia is társulhatnak. A tünetek hátterében hypophysis adenoma necrosis és bevérzése áll, ami a tumor nagyfokú duzzadásához, s a supra- és parasellaris struktúrák kompressziójához vezet.

A klinikai kép és a műtéti lelet alapján 28 betegünknel észleltük a hypophysis apoplexia tünetegyüttesét. A 28 beteg közül 11 férfi és 17 nő volt, életkoruk 23-tól 77 évig terjedt, átlagosan 46,4 év volt. 9 beteg észlelt korábban endokrinológiai rendellenességet, ami amenorrhoeában, galactorrhoeában, acromegáliában vagy impotenciában nyilvánult meg. Egy esetben recidiv tumorban alakult ki az apoplexia. A jellegzetes klinikai tüneteket és azok betegenkénti megoszlását az V. táblázatban tüntettük fel.

**V. táblázat:** A tünetek megoszlása hypophysis apoplexiás betegeinkben

---

Fejfájás	28 (100%)
Hányinger, hányás	6 (21%)
Látásromlás	28 (100%)
Látótérkiesés	26 (93%)
Ophthalmoplegia	6 (21%)
Vakság	4 (14%)

### *Diagnosztika*

A hypophysis adenoma diagnosztikájában természetesen első helyen áll a betegek *endokrinológiai kivizsgálása*. Bevezetőnkben említettük az elméleti és klinikai endokrinológia hatalmas fejlődését az elmúlt évtizedekben. Hazánkban megjelent összefoglaló monográfiaként mégis hangsúlyoznom kell Julesz Miklós 1957-es munkájának ma is fennálló értékét. 1981-ben Gláz Edit szerkesztésében jelent meg a „Klinikai endocrinológia” c. korszerű összefoglaló munka.

Ugyanakkor természetes, hogy hypophysis apoplexia vagy súlyos látászavar eseteiben nem erőltethetjük a hormonális kivizsgálást, mert a beteg látásának megmentése érdekében sürgősen műtétet kell végeznünk.

Az esetek túlnyomó többségében azonban az endokrinológiai vizsgálatok és a hormonzavar laboratóriumi tisztázása után a hypophysis daganatos elváltozását kell igazolni vagy



kizárni. Ezek a vizsgálatok a *neuroradiológia* témakörébe tartoznak.

1. A modern CT ellenére nem tartható feleslegesnek a koponya oldal- és nyílrányú és a sellára célzott *röntgenfelvétele*.

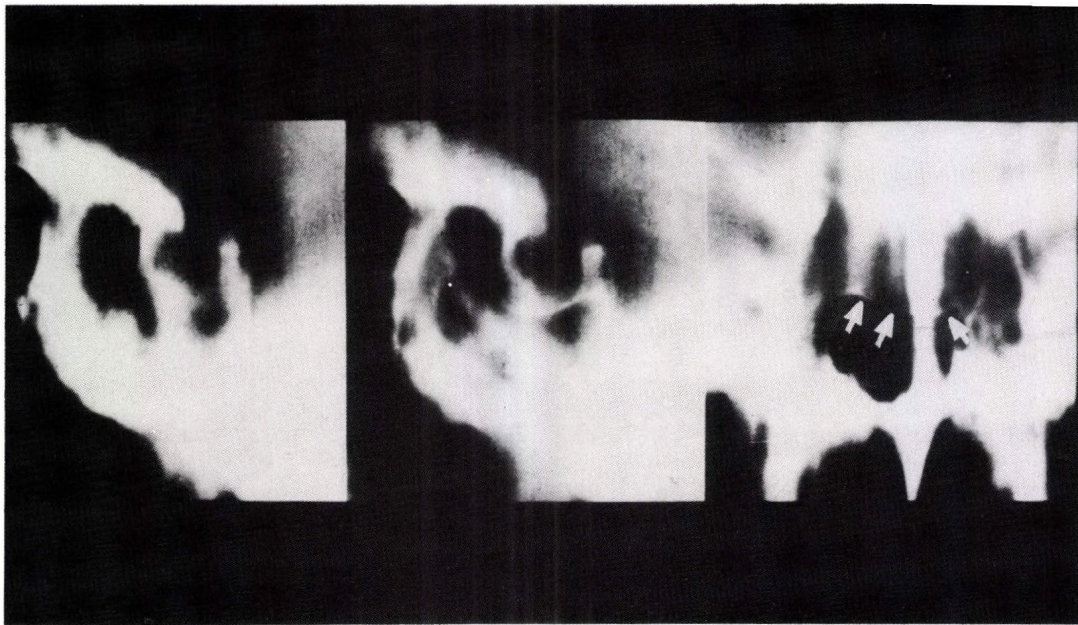
2. A sella *vékony rétegű röntgentomográfiás* felvételei a mikroadenomák okozta minimális sella-elváltozásokat (aszimmetria, kisfokú sellafal kiboltosulás vagy destrukció) igazolhatja (3. ábra).

3. Pozitív, vízben oldódó *kontrasztanyag*os *cisternográfia* a basalis subarachnoidalis terek feltöltésével főleg az „üres” sella egyértelmű igazolására szolgál. Ezt a vizsgálatot CT felvétellel is kiegészítjük. Így biztosan elkülöníthető egymástól az „üres sella” és a cystás intrasellaris tumor.

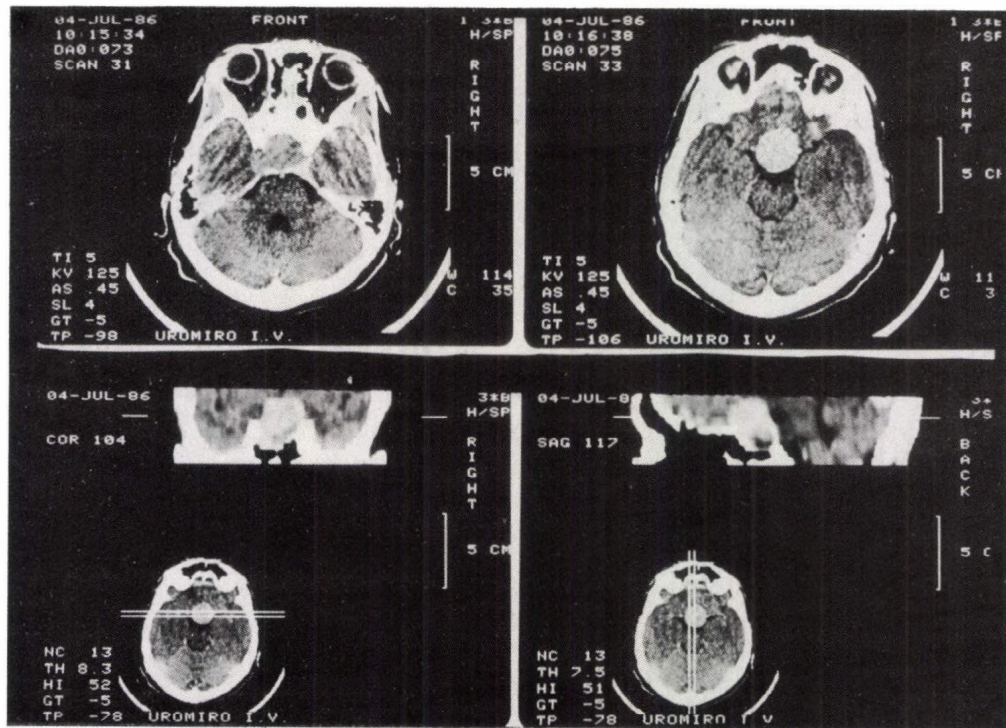
4. *Computer tomográfia*. Ma már nélkülözhetetlen vizsgálat az intra-, supra-, és parasellaris hypophysis tumorok kimutatására. Az intrasellaris mikroadenomák biztos diagnosztizálásában viszont az okozza a nehézséget, hogy a sella csontos képletei zavaróan hatnak és néha a kép nem egészen tiszta (4—6. ábrák).

5. A *mágneses magrezonancia* vizsgálat azzal a nagy előnnyel is rendelkezik, hogy a corticális csont nem ad jelzést, így a sella csontstruktúrái sem zavaróak. A nagyfelbontású készülékek már a 2—3 mm átmérőjű mikroadenomákat is kimutatják (7. ábra).

6. Az *agyí angiográfia*, vagyis az agyi erek kontrasztanyaggal való feltöltése differenciál-

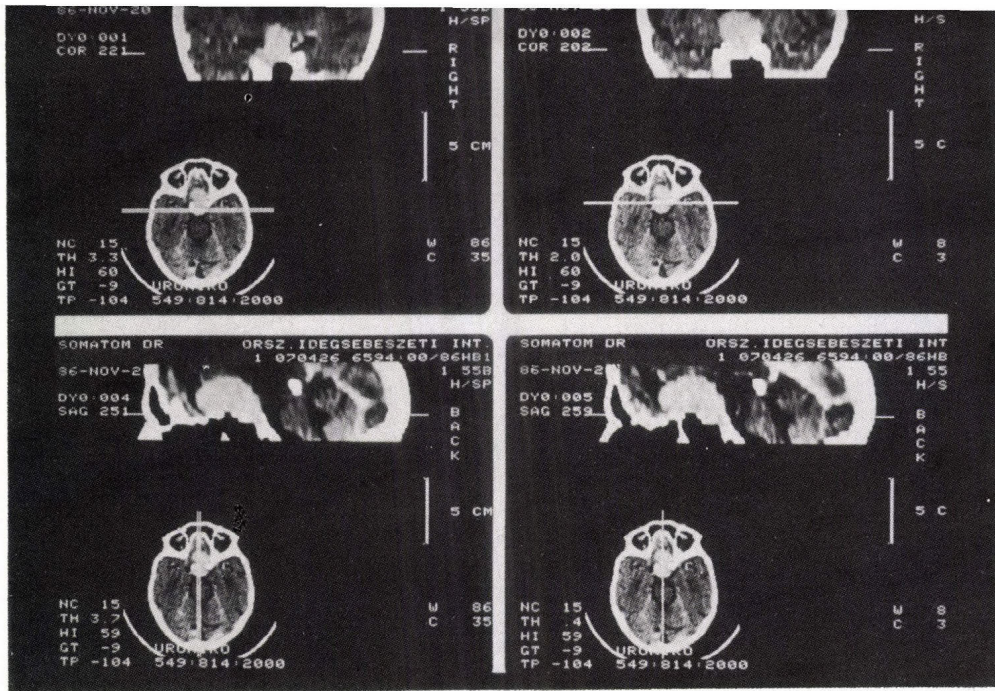


**3. ábra.** A sella vékonyrétegű tomográfiás felvétele mikroadenoma esetében. A sella méreteiben normális. A két bal oldali kép a sella fenekének hiányát, ill. elvékonyodását, a jobb oldali sagittalis felvétel a sella fenekének egyenetlenségét mutatja

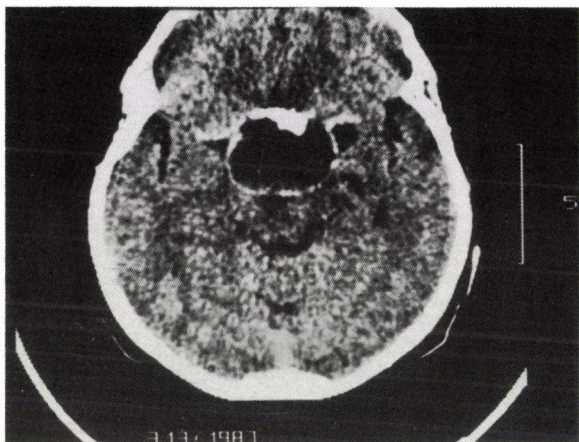


4. ábra. Tiposos, intra- és suprasellarisan elhelyezkedő hypophysis adenoma computer tomográfiás kéne. Az

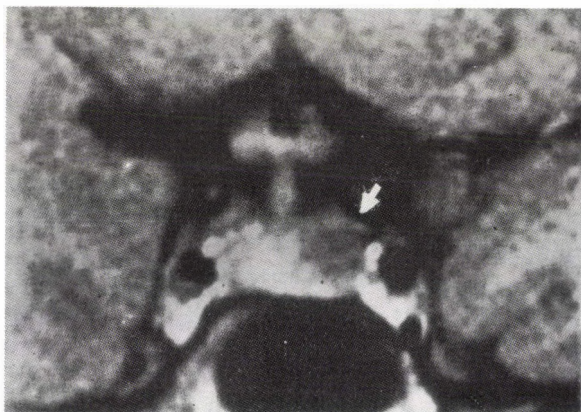




5. ábra. Tuberculum sellae meningioma típusos computer tomográfias képe. Az alsó rekonstrukciós képek igazolják a tumor tapadásának helyét a planum sphenoidalén is



**6. ábra.** Craniopharyngeoma computer tomográfiás képe. A nagy cystát tartalmazó daganat elülső részében mészlerakódás látható



**7. ábra.** Mikroadenoma (nyíl) a hypophysis bal lebenyében. Mágneses rezonancia felvétel

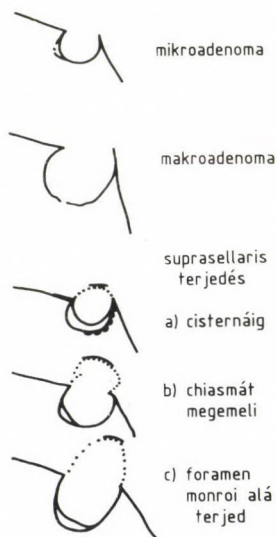
diagnosztikai célokat szolgál. Elsősorban a supra- és parasellaris meningeomáknak és az óriás aneurysmáknak a hypophysis adenomáktól való elkülönítésére ad lehetőséget (8. ábra).



**8. ábra.** Óriás aneurysma, amely a bal oldali arteria carotis internából ered. Elhelyezkedése és mérete miatt hypopituitarizmus tüneteit és a látópálya károsodását okozta



A diagnosztikus módszerek teszik lehetővé, hogy a hypophysis adenomákat méretük és elhelyezkedésük alapján csoportosítsuk. Ezek szerint elkülönítünk intrasellaris mikroadenomákat, amelyek a sella méreteit lényegében nem növelik. A másik csoport a sellát tágító, ill. a sella fenekét destruáló, de csak lefelé, a sinus sphenoidalis irányába növő daganatféléiség (makroadenomák). A harmadik csoportot azok a nagyméretű daganatok képezik, amelyek felfelé, a koponya ürege felé is nőnek és rendszerint a látópálya károsodását okozzák (9. ábra, VI. táblázat).



9. ábra. Hypophysis adenomák csoportosítása méretük és elhelyezkedésük szerint

**VI. táblázat:** Hypophysis adenomák felosztása (kiterjedés szerint)

Jelzés	Kiterjedés	Esetszám	%
1	Mikroadenoma (10 mm)	113	20,8
2	Macroadenoma (intracellularis, sinus sphenoidalisba ter- jedés)	134	24,7
3	Macroadenoma (suprasellaris ter- jedés)		
A	Prae-chiasmatis cister- nába	59	10,9
B	Chiasma compressio	171	31,6
C	Foramen Monroi szint- jéig	64	11,8
		541	100,0

### *A transsphenoidalis műtét*

Az 1960-as évekig a hypophysis adenomák rutinszerű idegsebészeti műtete craniotomiás behatolásból történt. A homloklebenyt megemelve tártuk fel a sella vidékét és távolítottuk el a koponyaüregbe suprasellarisan beemelkedő, a látóidegeket és a chiasmát kifeszítő daganatot. Nyilvánvaló, hogy az intracellularis mikroadenomák eltávolításának lehetősége fel sem merült.

A század elején már történtek olyan próbálkozások, hogy a hypophysis adenomát „koponyalékelés” és az agy érintése nélkül, a sella elülső-alsó fala irányából, a sinus sphenoidalisson keresztül az orr felől közelítsék meg. Az első ilyen műtétet *Schloffer* végezte 1907-ben, a technikát *Hirsch* (1909) fejlesztette tovább. Abban az időben azonban sem a technikai feltételek nem voltak megfelelőek, sem antibiotikus védelmet nem tudtak biztosítani. Így a transcraniális műtétek megbízhatóbbak és eredményesebbek voltak.

Az utóbbi évtizedekben a sebészi mikroszkóp és mikrosebészeti módszerek bevezetése, a röntgenképerősítő ernyő műtét közbeni alkalmazása új lehetőségeket adott a transsphenoidalis műtéthez. *Guiot* és *Thibaut* (1958), valamint *Hardy* (1962, 1971) első közleményei óta ez a műtéti módszer terjed el egyre inkább világszerte.

A transsphenoidalis műtét előnyei:

1. Lehetőséget ad mikroadenomák eltávolítására az ép hypophysis állomány károsítása nélkül. Hasonló műtét craniotomiás feltárásból nem végezhető el.

2. A sinus sphenoidalis felé mélyen beterjedő tumort csak ilyen feltárással lehet radikálisan eltávolítani.

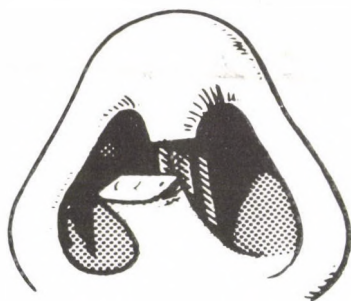
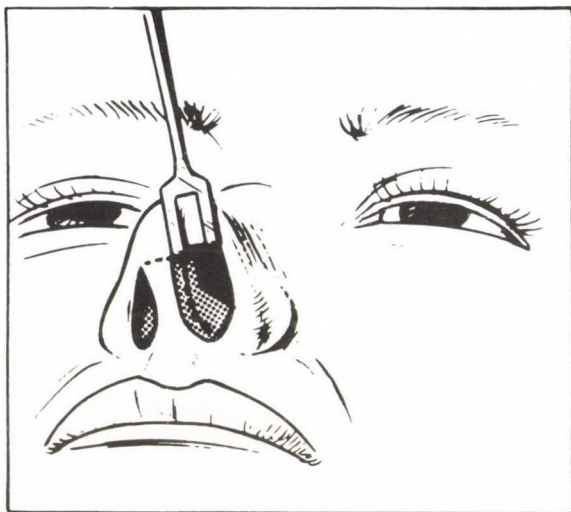
3. A középvonalonban suprasellarisan is terjedő, nagyméretű adenomák teljesen eltávolíthatók, ha a tumor szövete lágyabb és szívható, vagy nem rögzül szorosan a suprasellaris re-



gióban. Ha a transsphenoidalis műtéttel csak a daganat alsó része távolítható el teljesen, második műtétként intracraniális feltárás is végezhető. Recidiva esetén sokkal kisebb műtéti megterhelés egy újabb transsphenoidalis feltárás.

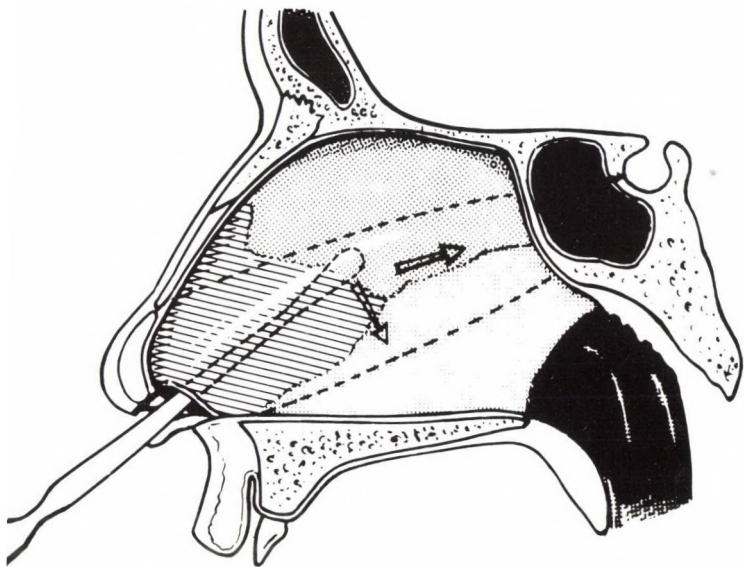
A transsphenoidalis behatolásnak felső és alsó nasalis, transpalatalis és extraaxialis formái vannak. (Merei és mt. 1974; Landolt és Strebel összefoglaló munkája, 1980). Mi az alsó nasalis formának azt a variációját alkalmazzuk, amelyet pontosan transnasalis-transseptalis-transsphenoidalis névvel jelölhetünk. Ezt a műtétünket egy angol műtéttani kézikönyvben a szerkesztő felkérésére ismertettük 1978-ban (10—14. ábrák).

Műtét előtt az orr- és garatváladékból meghatározzuk a baktériumflórát, valamint annak antibiotikum-érzékenységet. *Pseudomonas* és *proteus* kimutatása esetén a gyógyszeres kezelést már műtét előtt megkezdjük. A műtét alatt a beteg hanyatt fekszik, a röntgenképerősítő a sella oldalképére van beállítva. Az orrsövényen ejtett fordított L alakú metszést követően leválasztjuk a nyálkahártyát az orrsövényről, majd ezeket félretartva a porcos orrsövényt egy nagy darabban, a csontos orrsövényt nagyobb darabokban rezekáljuk, mert a műtét végén visszahelyezzük azokat, anatómiailag normális orrsövényt rekonstruálva. Eltávolítjuk a sinus sphenoidalis elülső falát, és sebészi mikroszkóp alkalmazásával képerősítő-ellen-



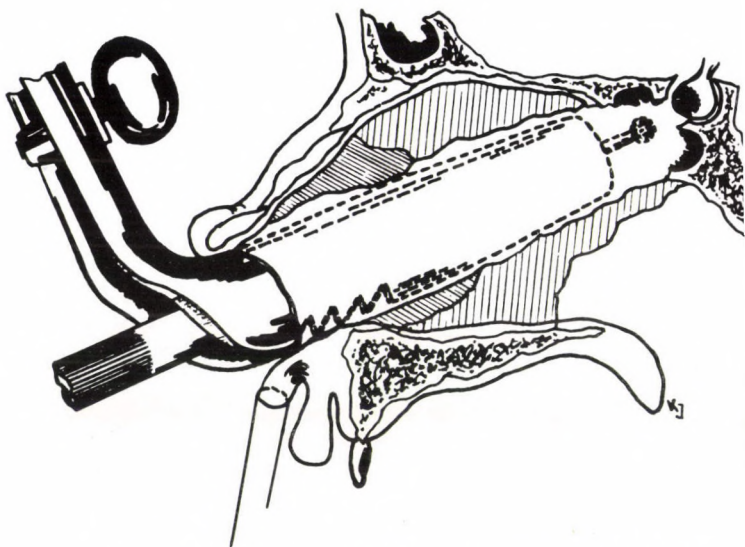
**10. ábra.** Transsphenoidalis műtétünk első fázisa: az orrcimpa bemetszése

őrzés mellett megnyitjuk a sella elülső-alsó falát. Makroadenoma eseteiben a sella fala papírvékony vagy teljesen destruált, és a daganat



11. ábra. Az orrsövény nyálkahártyájának lepreparálása

a sinus sphenoidalis üregébe nyomul. Mikroadenoma eseteiben a sella elülső fala vastag lehet és fúróval kell megnyitni. A dura megnyitása után látótérbe kerül a tumor, amely szürkésvörös, általában vérzékeny. Fokozatos elszívással vagy rongeurrel távolítjuk el, ügyelve a gondos vérzéscsillapításra. Intrасellaris lokalizációban a szín és konzisztencia alapján a daganat jól elkülöníthető az ép hypophysisálmánnytól. Makroadenomák eseteiben az ép mirigyálmány csupán vékony réteget alkot a sella hátsó falán, de elkülönítése így is lehetséges. A suprasellarisan is terjedő tumor a daga-

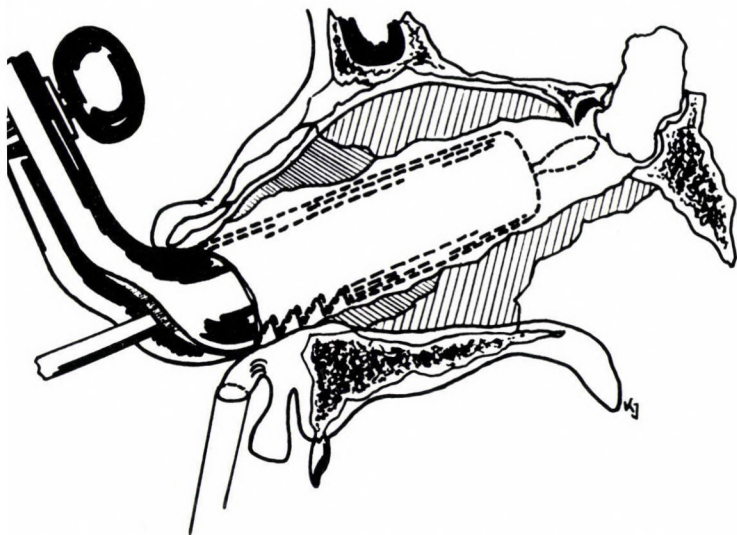


**12. ábra.** A terpesztőn keresztül fúróval nyitjuk meg a sinus sphenoidalis hátsó falát, ha a csont vastag (pl. mikroadenoma esetében)

nat eltávolítása közben az intracranialis nyomás következtében fokozatosan a műtési üregbe herniálódik és így eltávolítható. Az ép arachnoidea-réteg megjelenése tanúskodik a daganat teljes eltávolításáról. Mikroadenomák esetében a dura megnyitása után az ép hypophysisállományt be kell metszeni, hogy a mélyebben elhelyezkedő kisméretű daganatot eltávolítsuk.

A mikroadenomák szövettani típusuk szerint eltérő, jellegzetes helyet foglalnak el a sellában, ill. a hypophysis állományában. Míg a PRL adenomák főként a széli részen, az

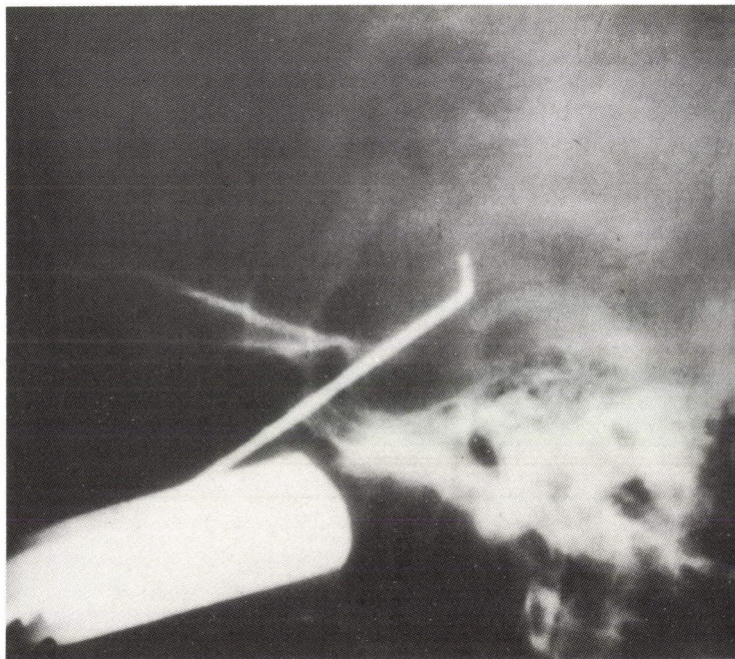




**13. ábra.** Nagyobb daganat a sella alsó falát is elvékonyítja vagy destruálja, így a sinus sphenoidalison át közvetlenül a durával fedett tumorhoz jutunk

ACTH adenomák inkább a középvonalonban találhatók.

A daganat eltávolítása után a sinus sphenoidalist a combból vett fascia lata izomtamponnal töltjük ki, az orrsövényt reponáljuk és az orrjáratokba helyezett tamponokkal a nyálkahártyát az eredeti helyére rögzítjük. Egy hétig a garatváladék tenyésztési eredményének megfelelően antibiotikumot adunk. Ha az arachnoidea a műtét kapcsán megnyílik, három-négy napig lumbális drainnel vagy sorozatos lumbálpunkciókkal tehermentesítjük a műtési területet.



**14. ábra.** Műtét alatt készült röntgenfelvétel a képerősítővel. Gyűrűs kanállal a suprasellarisan terjedő daganat belső részeit távolítjuk el

A műtét utáni 3. napon az orrtamponokat eltávolítjuk. Az 5. napon a beteg felkelhet, a 7. napon Intézetünkől távozik.

### *Műteteink eredményei*

A transnasalis transsphenoidalis behatolásból jó eredménnyel operáltuk mikro- és makroadenomás, fiatal és időskori betegeinket

egyaránt. Az eredmények a súlyos hormonális állapot javulásában vagy teljes normalizálódásában, a látási funkció javulásában vagy teljes normalizálódásában nyilvánultak meg.

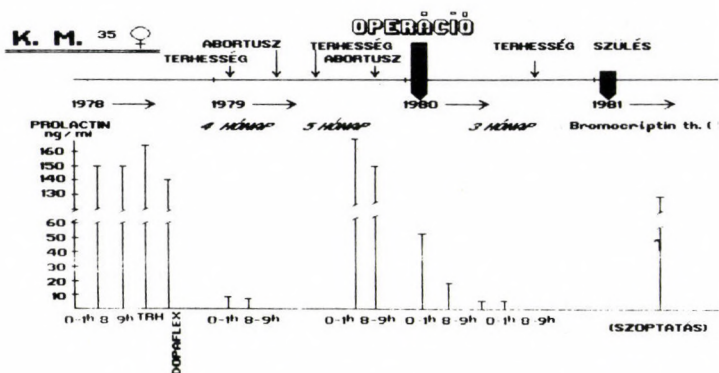
A mikrosebészeti módszerek és a sebészi mikroszkóp alkalmazásával a daganat környezetében megmaradt hypophysisállományt megtudtuk kímélni, ezért a betegek nem szorultak teljes szubsztitúciós therápiára a műtét után.

Végül is a műtéttel megszabadítottuk a beteget a daganatos betegségtől, annak esetleges még súlyosabb és a későbbiekben az életet is fenyegető következményeitől.

Fiatal prolactinomás nőbetegeink közül kb. 30-an, akik gyermeket kívántak, korábbi meddőségük ellenére a műtét után egészséges magzatot szültek. Ez igazolta a hyperprolactinaemia megszűnését, de egyben a megmaradt hypophysisállomány normális működését is (15. ábra).

Hyperprolactinaemiás betegeink hormonális javulásának legkorábbi tünete a galactorrhoea csökkenése vagy megszűnése volt. A menstruációs ciklus nem mindig rendeződött és a betegek egy része további gyógyszeres (Parlodel) kezelésre szorult.

Hangoztatnunk kell azonban, hogy még világviszonylatban sem tisztázott teljesen, hogy a microprolactinomás betegek kezelésében a gyógyszeres vagy a műtéti eljárást kell-e előnyben részesíteni. Ezért ilyen betegeinket mi is csak az endokrinológus szakemberrel történt



15. ábra. 35 éves nőbetegünk Parlodel (bromocriptin) kezelés alatt kétszer lett terhes, de mindkét alkalommal elvetélt. A mikroadenoma eltávolítása után azonban egészséges gyermeket szült

részletes konzultáció, a gyógyszeres kezelés eredménytelensége vagy ellenjavallata után operáljuk meg.

Az akromegaliás betegek hormonális állapotának javulása már a műtét utáni napokban nyilvánvalóvá vált. A végtagok duzzanata csökkent, egy hét után különösen a nők durva arcvonásai elsimultak. Néhány hét múlva a kéz és a láb méretei csökkentek, a lokális vagy radicularis fájdalmak és a paraesthesia csökkent vagy megszűnt. Sok esetben a diabetes mellitus és a magas vérnyomás is javult, a betegek lényegesen kevesebb gyógyszerelést igényeltek.

Cushing-kóros betegeink állapota gyorsan javult, a kerek, holdvilágszerű arc visszanyerte



eredeti formáját, a hízás megszűnt, a magas vérnyomás csökkent. Néhány nőbeteg kóros szőrnövekedése az arcon ugyancsak megszűnt.

A daganat okozta hypopituitarizmus tünetei részben spontán, de főleg a megfelelő szubsztitúciós kezelésre fokozatosan csökkentek a műtét után. A betegek psychésen élénkebbé, fizikailag aktívabbá váltak, fáradékonyságuk csökkent, kollapszushajlamuk megszűnt.

A bármely típusú daganattal együtt járó erős, néha tűrhetetlen fejfájás gyakran már a műtét másnapján megszűnt. A daganat eltávolításával ugyanis a kemény agyhártyára és a diaphragma sellaere ható nyomás nem érvényesült tovább.

Jelentős eredményeket értünk el a látási funkció műtét utáni javulását illetően.

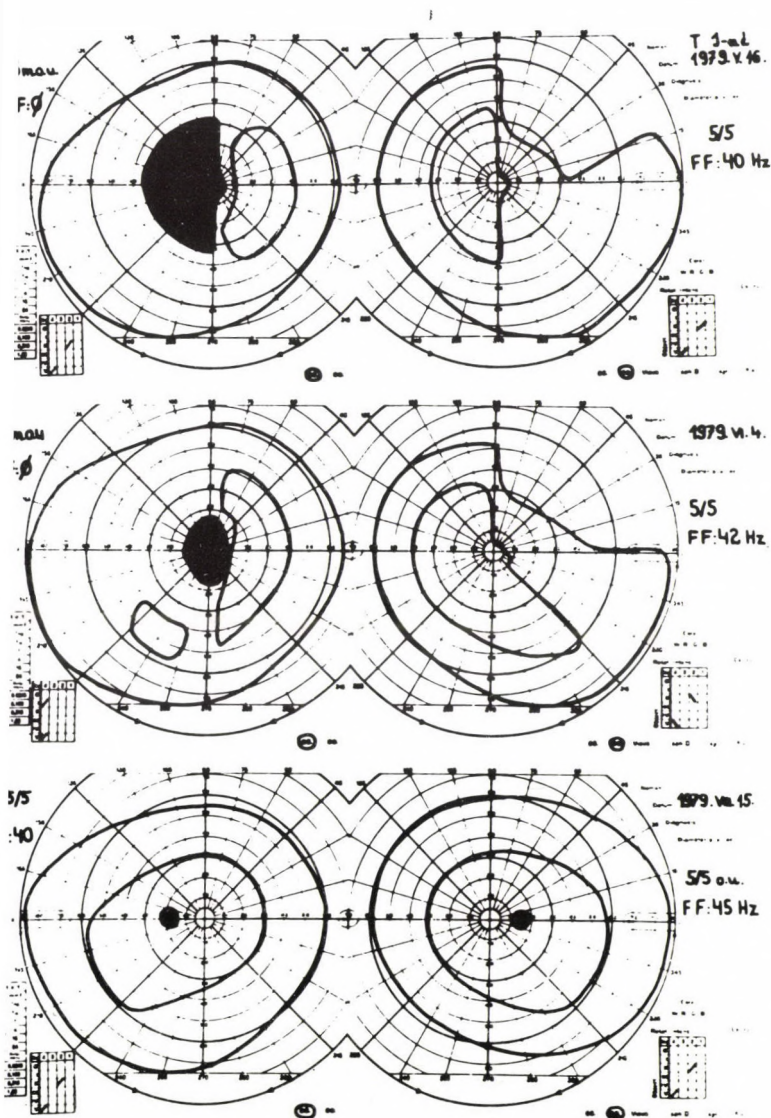
154 suprasellarisan terjedő tumoros betegünk ellenőrző vizsgálata alapján a látási funkció teljes normalizálódását (mindkét szemmen teljes visus, mindkét oldalon normális látótér) a betegek 37,4%-ában értük el. A látási funkció javult a betegek további 37,8%-ában. A látás fokozatos romlása a műtét után megállt, vagyis változatlan látás maradt a betegek 20,6%-ában. A látás további lassú romlását a műtéttel sem tudtuk megállítani a betegek 4,2%-ában. Végső fokon tehát a műtét eredményesnek tekinthető a betegek 95,8%-ában.

Szemészeti vizsgálataink azt is igazolták, hogy a látási funkció javulásának műtétől várható mértéke alapvetően nem a daganat méretétől, hanem a daganat okozta nyomás fennállásának idejétől függ. Erre vonatkozó adatokat a szemfenék, ill. a papilla vizsgálata adott. Ép, normális színű papilla esetében a kompresszió mértéke és főleg ideje nem lehetett hosszú, ezért a látóidegrostok funkciója hamar és teljesen visszaállt. Ilyen szemfenéki kép esetében a gyakorlatilag vak szem látása is visszatérhet és teljesen normalizálódhat a műtét után, ahogy azt egy esettel demonstráljuk (16. ábra).

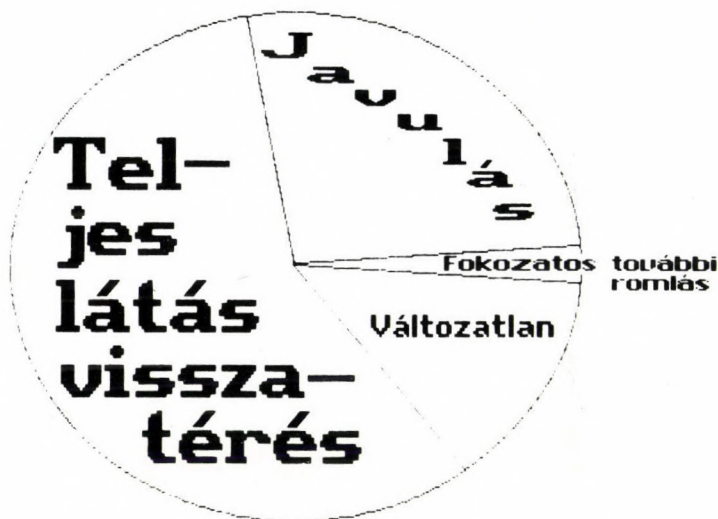
Ugyanakkor papilla-atrófia esetén a látóidegrostok már degenerálódnak a hosszú ideje fennálló nyomás következtében és így a műteti dekompresszió sem tud teljes eredményt hozni.

A 17. és 18. ábra demonstrálja a betegek két csoportját (látópálya-károsodással) normális és atrófiás papillával. Jól igazolható, hogy normális, ép papilla mellett a betegek több, mint 50%-ában a látási funkció teljesen normalizálódott, míg atrófiás papilla eseteiben egyetlen betegnek sem lett teljes látása és ép látótere. Ebben a csoportban is jelentős számú beteg látása javult, de lényegesen több a műtét után változatlan vagy fokozatosan romló látás.

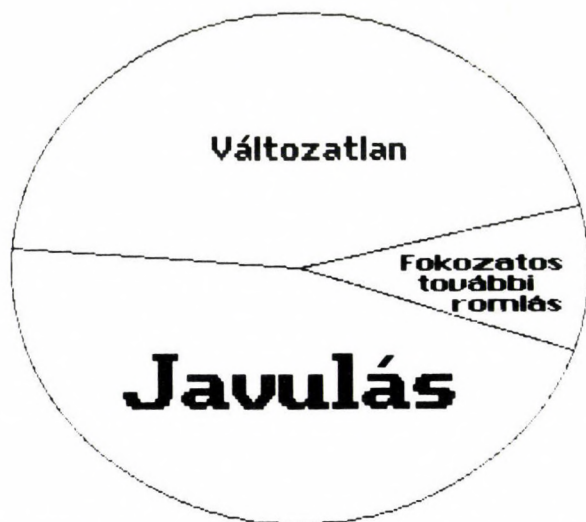
Az idős betegek csoportjában a látási funkciójavulása valamivel kisebb mértékű (23% teljes funkció-helyreállítás, 41% javulás).



16. ábra. Egy 7. hónapos terhes nőbetegünk hirtelen veszítette el a látását a bal szemére (felső látótér). A sürgősen elvégzett műtét után 19 nappal bal oldali centrális scotomája kisebb lett, 3 hónap múlva pedig teljes látás és a normális látótér volt regisztrálható. Közben egészséges gyermeket szült



17. ábra. Ép szemfenéki kép, vagyis normális papilla mellett a károsodott látási funkció a betegek nagy többségében javult vagy teljesen normalizálódott a műtét után



18. ábra. Atrófiás papilla esetében a látási funkció teljes normalizálására nincs esély, a javulás is csak a betegek 45%-ánál következett be



Hypophysis apoplexiás betegeink látása teljesen normalizálódott 10,7%-ban, javult 68%-ban. A szemmozgató idegek bénulása minden esetben gyorsan javult és néhány hét múlva, egy beteg (malignus tumor) kivételével, megszűnt.

Semmilyen típusú műtét nem tudja tökéletesen biztosítani a daganat recidiváját a tumor benignitása ellenére. Ezért makroadenomák eseteiben a műtét után sugárkezelést javasolunk betegeinknél. Mindezek ellenére az 541-ből 11 betegünknel (2%; 1 malignus tumor) kiújult a daganat, rendszerint több évvel a műtét után. Ezeket a betegeket újraoperáltuk.

A daganatműtét után 2 héten belül 10 beteget kellett ismételten transnasalisán feltárni (1,8%). A reoperáció oka 3 esetben utóvérzés, 7 esetben liquorcsorgás volt.

Suprasellarisan terjedő nagyméretű daganatok eltávolításakor előfordulhat a basalis arachnoidea sérülése a daganathoz való szoros tapadása miatt. Ilyenkor nagyon gondosan történik a tumor üregének Spongostannal történő kitöltése, és intraduralisan a sella üregébe is kis darab izom-fascia darabot helyezünk. Az orr nyálkahártyáját visszafektetjük és az orrjáratokat tamponáljuk. Az intracranialis liquornyomás csökkentésére korábban sorozatos lumbalis punctiót és liquorlebocsájtást végeztünk, újabban tartós spinalis draint alkalmazunk. 7 esetben, feltehetően az izomtampom elmozdulása vagy zsugorodása miatt a nasalis

liquorcsorgás nem szűnt meg, ezért a műtéti terület alsó részét feltártuk és újabb izomtampont helyeztünk be.

Sajnos műtéteinknek mortalitása is volt. A VII. táblázat részletesen analizálja az 541-ből

**VII. táblázat:** Halálokok vizsgálata

(1976–87)			
<i>11 haláleset oka</i>			
A műtéttel közvetlenül összefüggő szövőd-mény		Egyéb	
6/541 = 1,1%		5/541 = 0,9%	
Tumor maradvány be-vérzése	5	Cardialis elégtelen-ség	2
Meningitis	1	Pulmonális embolia	1
		Carotis elzáródás	1
		Gyomor perforatio, peritonitis	1
(1983–87)			
<i>3 haláleset oka</i>			
A műtéttel közvetlenül összefüggő szövőd-mény		Egyéb	
1/232 = 0,4%		2/232 = 0,9%	
Tomor maradvány be-vérzés	1	Pulmonális embolia	1
		Gyomor perforatio, peritonitis	1

műtét után meghalt 11 beteg halálának okait. A halálokok két csoportba oszthatók:

1. A műtéttel közvetlenül összefüggő szövőd-mények következtében meghalt 6 betegünk

(1,1%), tumormaradvány bevérvése és meningitis miatt.

2. Egyéb, a műtéttel közvetlenül összefüggésben nem hozható okokból halt meg 5 betegünk (0,9%; pulmonalis embolia, cardialis elégtelenség, peritonitis).

Külön vizsgáltuk az utóbbi négy és fél év műtéteinek eredményeit. Az ezen idő alatt operált 232 betegből 3 halt meg. A műtéttel közvetlenül összefüggésbe hozható szövődmény miatt 1 beteget veszítettünk el, azaz a műtéti mortalitás 0,4% volt. Egyéb okokból 2 beteg halt meg (0,9%; pulmonalis embolia, peritonitis).

Időskorú betegeink mortalitása magasabb volt. Az 541-ből említett 11 meghalt beteg közül 4 az időskorúak csoportjába tartozik. Ezek közül 3 beteg halál oka cardialis elégtelenség és pulmonalis embolia volt. Az idős betegek csoportjából a műtéttel közvetlenül összefüggésbe hozható okból 1 beteg halt meg az 53-ból (1,9%).

Azt is vizsgáltuk (VIII. táblázat), hogy a daganatok mérete és a műtéti mortalitás között van-e összefüggés. Az összefüggés nagyon egyértelmű. Mikroadenomás betegeink közül egy sem halt meg. Nagyméretű, de csak lefelé, a sinus sphenoidalis felé terjedő adenomák esetében 134 betegünk közül csak egynél volt halálos szövődmény. Valamennyi meghalt betegünknek, az említett egy kivételével, suprasellarisan, különösen a koponyaüregbe na-

**VIII. táblázat:** Összefüggés a tumor mérete és a mortalitás között

Tumor mérete	Betegszám	Exitus
1	113	0
2	134	1
3     A	59	0
B	171	4
C	64	6
	541	11

gyon mélyen beterjedő és a hypothalamust is komprimáló daganata volt.

Az utóbbi 4—5 év műtéttel közvetlenül összefüggésbe hozható 0,4%-os mortalitása a világirodalom legjobb eredményeivel említendő együtt.

### *Elektronmikroszkópos (EM) vizsgálatok*

Ezekkel a vizsgálatainkkal a hypophysis különböző daganattípusainak sajátosságos EM képét analizáltuk és írtuk le (*Slowik* és mt. 1978, 1983).

Vizsgálataink megerősítették, hogy a korábbi festési eljárásokkal és fénymikroszkóposan chromophob adenomának tartott daganatok sejtjei is tartalmaznak hormonsecretiós granulumokat és EM képük alapján különböző jellegzetes ultrastrukturális szerkezetet mutatnak. A morphometriai vizsgálatok szerint a



chromophob adenomák granulumai kisebb méretűek ( $154 \pm 13\text{nm}$ ), mint a gyéren granulált ( $216 \pm 52\text{nm}$ ) vagy a sűrűn granulált ( $260\text{nm}$ ) acidophil adenomák granulumai.

Igen aktív sejtfunkcióra utaló jeleket lehetett megfigyelni a gyéren granulált acidophil adenomákban: jól fejlett Golgi apparátus, nagy tömegű durva felszínű endoplasmás reticulum ribosoma felszaporodása, plasmamembrán indentáció.

Nem volt tisztázható a klinikai endokrin tünetekkel kísért sűrűn és gyéren granulált acidophil adenomák közötti kapcsolat és a finom szerkezetben alapvető különbség sem észlelhető. Nem ismeretes, hogy a granulatio sűrűségében megnyilvánuló különbség vajon eltérő sebességű szintetikus és secretiós tevékenységet tükröz-e, átalakulhatnak-e a sejtek egymásba, vagy azonos sejtpopuláció különböző ciklusát képezik.

A chromophob adenomákban oncocyta sejteket is találunk (a cytoplasmát sűrűn elhelyezkedő mitochondriumok töltik ki).

A tumorok érrendszerének ultrastrukturális vizsgálata minden esetben a kapillárisok fenestrált endothel sejtjeire utalt.

A tumorsejtekben talált filamentosus és tubularis struktúrák, valamint a hyperplasiás, hyperaktív durva felszínű endoplasmás retikulum cisternák és a gigantikus mitochondriumok, véleményünk szerint, sejtműködési zavar miatt jönnek létre és sejtadaptációs reakció következményének tekinthetők.

A kevert típusú adenomák EM vizsgálatát összehasonlítottuk ugyanazon esetek szövettényésztési sajátosságaival. Ezeknél a betegeknél mind a növekedési hormon, mind a prolactin túltermelésének klinikai tüneteit észleltük, a vér-serum hormonszintek pedig emelkedett értékeket adtak.

Az EM kép alapján 3 típusú sejt volt elkülöníthető: 1. sűrűn vagy ritkán granulált, növekedési hormont termelő sejtek, amelyek cytoplasmájában a microfilamentumokból felépült „fibrous body” található. 2. Ritkán granulált prolactint termelő sejtek a típusos „misplaced exocytosis”-sal. 3. Secretorios granulomok nélküli csillag alakú sejtek, cytoplasmájukban sok ribosoma, endoplasmás retikulum és kevés organellum. 3–4 ilyen sejt néha folliculust képez.

A 13 vizsgált kevert adenomában, egy kivétellel, a fenti sejtekből legalább 2 sejtípus megtalálható volt.

A szövettényésztetben hasonló sajátosságok voltak megfigyelhetők. A növekedési hormont termelő sejtek leginkább individuális, egymástól kissé elkülönült formában tenyészttek, míg a prolaktint termelő sejtek inkább összefüggő telepekben vagy folliculusszerűen nőttek. A csillag alakú sejtek a tenyésztés folyamán sem produkáltak granulumokat.

Vizsgálataink szerint azokban az adenomákban, amelyek klinikai tünetük szerint két hormont (növekedési hormont és prolactint)

termelnek, megtalálható és ultrastrukturálisan is elkülöníthető a két különböző hormont termelő sejttípus. A csillag alakú, folliculust képező sejtek funkcionális szerepe nem dönthető el.

Az EM vizsgálatok rutinszerű alkalmazásával 333 adenomát osztályoztunk. Eredményeinket a IX. táblázatban foglaltuk össze.

**IX. táblázat:** EM vizsgálatok (333 beteg)

Gyéren granulált prolactin adenoma	18,4 %
Sűrűn granulált prolactin adenoma	0,3 %
Gyéren granulált GH adenoma	16,3 %
Sűrűn granulált GH adenoma	8,1 %
Kevert, GH és PRL adenoma	4,8 %
Acidophil törzssejt adenoma	1,8 %
Mammosomatotroph adenoma	2,4 %
Corticotroph adenoma	4,5 %
Corticotroph adenoma (nem aktív)	0,3 %
TSH termelő adenoma	1,2 %
Gonadotroph hormont termelő adenoma	0,3 %
Plurihormonalis adenoma	1,2 %
O-cell adenoma	23,2 %
O-cell-oncocytoma	14,2 %
Basophil hyperplasia	3,3 %

### *Immuncytokémiai vizsgálatok*

330 transsphenoidalisán operált beteg adenomájából végeztünk sikeres immuncytokémiai vizsgálatot. Az adenomákból készült megfelelő metszeteket mind a 6 hormonantiserummal kezeltük (nyúl antihormon PRL/

1 : 800; nyúl antihormon GH/1 : 800; nyúl antihormon ACTH/1 : 500; nyúl antihormon TSH beta/1 : 800; nyúl antihormon LH beta/1 : 1000; nyúl antihormon FSH beta/1 : 1000). A preparátumokat immunreakcióik alapján a következő csoportokba osztottuk: 1. + pozitívitas: csak néhány, elszórt sejt mutat immunreakciót. 2. ++ pozitívitas: több pozitívan festődő sejt különböző méretű csomókba rendeződve. 3. A látóteret kitöltő számtalan sejt pozitív festődése. 4. Immunkémiai reakció a sejtekben nem észlelhető az adott antiserummal.

Vizsgálataink összefoglaló értékelését a X. táblázat mutatja.

A daganatok 19%-a hormont nem termelt. Az egyetlen hormont termelő daganatok között leggyakoribb volt a prolactinoma és a növekedési hormon adenoma. A két hormont termelők közül a prolactint és növekedési hormont egyaránt termelő adenomák voltak a legnagyobb számban.

Ismeretes, hogy a humán PRL kialakulása a 6-os chromosomához, a humán GH pedig a 17-es chromosomához kötött. Ugyanakkor feltűnő az ezen hormonok molekuláris szerkezete közötti hasonlóság és a fent említett vizsgálataink szerinti gyakori együttes előfordulás az adenomákban is.

Ezen tények magyarázatát azokban a kutatásokban véljük megtalálni, amelyek azt igazolják, hogy ezen két hormon valaha egy chro-



**X. táblázat:** Immuncytokémiai vizsgálatok  
(330 sikeres vizsgálat összegzése)

Hormont nem termelt	62 adenoma	= 19 %
1 hormont termelt	154 adenoma	= 46,4 %
ebből	csak PRL	= 69 %
	csak GH	= 14 %
	csak ACTH	= 15 %
	csak TSH	= 2 %
2 hormont termelt	112 adenoma	= 34 %
ebből	PRL + GH	= 76 %
	PRL + TSH	= 20 %
	GH + TSH	= 1 %
	PRL + ACTH	= 2 %
	GH + ACTH	= 1 %
3 hormont termelt	2 adenoma	= 0,6 %
(PRL + GH + TSH; PRL + GH + ACTH)		

A hormont termelő adenomákban összesen kimutatható

PRL-termelés	80 %-ban
GH-termelés	41 %-ban
ACTH-termelés	10 %-ban

mosomához volt kötve, és chromosomal is különválásuk 392 millió évvel ezelőtt következett be mutáció vagy más okok következtében (Cooke és mt., 1981).

Részletes immuncytokémiai és szövettani vizsgálat alá vettünk 52 adenomát (Bálint és mt., 1985), amelyek elektronmikroszkóposan mind gyéren granulált prolactin sejtes adenoma képét mutatták. A betegek (33 nő, 19 férfi) életkora 20 és 67 év között volt (a nők átlagos életkora 31 év, a férfiaké 37 év), a nők 91%-a szenvedett galactorrhoea-ame-

norrhoea szindrómában, a férfiak 31%-ának volt impotenciája, hypogonadismusa vagy gynaecomastiája. A betegek basalis hormonszintje 50 és 6800 ng/ml között változott (a nők átlaga 405 ng/ml, a férfiaké 696 ng/ml volt). Az adenomák méret szerinti megoszlása: mikroadenoma 11, makroadenoma suprasellaris terjedéssel 32.

Immuncytokémiai vizsgálattal mindegyik adenoma prolactin pozitivitást adott a következő csoportosításban: + pozitivitas 3 eset (6%), ++ pozitivitas 13 eset (25%), +++ pozitivitas 36 eset (69%).

Csak a prolactin antiserumra adott pozitivitást 40 tumor (77%). PRL és GH pozitivitas 8 eset (15%), PRL és TSH pozitivitas 3 eset (6%), PRL, GH és TSH pozitivitas 1 eset (2%).

A PRL pozitivitas mértékét összevetettük a klinikai kép és a tumor paramétereivel:

A basalis PRL szint mértéke összefüggést mutatott a hisztokémiai PRL pozitivitással: 100 ng/ml vérszint alatti hyperprolactinaemiában 33%-ban volt +++ PRL pozitivitas. 100 és 200 ng/ml értékek között 67%-ban, 200 ng/ml felett 81%-ban észleltünk +++ PRL pozitivitást.

A mikroadenomák 54%-a, a makroadenomák több mint 70%-a adott +++ PRL pozitivitást.

Az 52 prolactinomából 47 esetben történt szövettenyésztési próbálkozás, de közülük

csak 36 volt életképes. 22 kultúra aktív növekedést mutatott. A sejtek kuboid alakot vettek fel, amelyek összetapadó egyrétegű tömeget vagy folliculusszerű telepeket képeztek. A sejtek növekedési kapacitása nem mutatott egyenes összefüggést sem a betegek vérének PRL szintjével, sem a tumor méretével. Ugyanakkor azokban az esetekben, amelyekben a szövettenyésztés óriás sejtek (halvány cytoplasma egyenetlen struktúrával) képződését mutatta, a betegek vérének PRL szintje igen magas volt.

### *Szövettenyésztés*

A hypophysis hormon termelésének bonyolult és nem egészen tisztázott szabályozása azt igényelte, hogy egyes fázisait in vitro, különböző szövet- és sejttenyészetekben is vizsgáljuk.

Első vizsgálatainkban (Gazsó és mt., 1980, 1982) azt tapasztaltuk, hogy a sejtuszupenzióból készített sejt kultúrák nagyobb számban (80%-ban) mutattak jó tenyésztődési hajlamot, mint a szöveti kultúrák (60%). A szubkultúrák is sikeresebbek voltak, ha azok primer sejt kultúrából származtak. A kevert típusú adenomák mutatták a leghosszabb tenyésztési élettartamot, akár sejt-, akár szövetkultúrából kerültek tenyésztésre.

Igazoltuk azt, hogy az adenoma-sejtek túlélése és proliferációja fibroblastok nélkül is

lehetséges. Sőt, a fibroblastok tömegesebb megjelenése a sejtkultúrában a specifikus adenoma-sejtek előregedésének jeleként értékelhető.

A későbbiekben az eltávolított daganatszövetből mechanikus úton csak sejtszuspenziót készítettünk a kiültetés céljára. A monolayer tenyészeteken kívül más tenyésztési eljárást is bevezettünk. Lombikban a tápfolyadékba helyezett sejtszuspenziót állandó rázás alatt tartottuk, így a sejtek nem tapadtak ki, hanem az idő előrehaladtával kis szövetgolyócskákat képezve úsztak a tápfolyadékban. Az ilyen szuszpenziós tenyészetek EM feldolgozása lényegesen könnyebb, mint a monolayer tenyészeteké.

Az EM vizsgálatok igazolták, hogy mind monolayer, mind hisztiotipikus szuszpenziós tenyészeink sejtjei rendelkeznek azokkal a finomszerkezeti jellemzőkkel, amelyek a specifikus funkció végzéséhez szükségesek. A tenyészetekben végzett hisztokémiai vizsgálatok szintén igazolták a hormontermelésre alkalmas sejtek jelenlétét.

A morfológiai vizsgálatok tehát megerősítették, hogy a tenyésztett adenoma-sejtek hormontermelésre képesek. Mivel a sejtek a tápfolyadékkal érintkeznek, a hormon kibocsátása a tápfolyadékba történik. Radioimmunoassay-vel kívántuk kimutatni és mérni a daganatok spontán hormon-kibocsátását tenyészeink tápfolyadékában. Az irodalomból ismert a nem daganatos hypophysis tenyészetek alap-



szekréciója. Mi hormonméréseinkhez soklyukú műanyag edényben tenyésztettük az adenoma-sejteket, hogy egyszerre több párhuzamos tenyészet álljon rendelkezésünkre.

Eddigi eredményeink azt mutatják, hogy az in vitro rendszer haszonnal alkalmazható a hypophysis hormonok termelését és kibocsátását befolyásoló gátló vagy serkentő faktorok, valamint egyéb, a Parlodelhez hasonló és gyógyszerként használandó anyagok hatásmechanizmusának tesztelésére. Jelenleg bromocriptinnel, TRH-val, VIP-pel, somatostatin analógokkal, LH–RH analógokkal kezelt tenyészetek mérései vannak folyamatban.

### *NMR spektroszkópos vizsgálatok*

A hypophysis mikroadenomák diagnosztikájában az esetek egy részében még a nagyfelbontású computer tomográfok sem adnak biztos adatokat. Ezért nagy várakozás előzte meg az újabb, nem röntgensugár alkalmazásával működő, vizsgáló eljárást, a mágneses magrezonancia képalkotó módszerét.

A sellaris régió MRI vizsgálatával kapcsolatos korábbi tanulmányok arról számoltak be, hogy a 15 mm átmérőnél kisebb kóros elváltozások alig vagy nem ismerhetők fel (*Hawkes és mt., 1983; Oot és mt., 1983*). Néhány évvel később már biztatóbb eredmények születtek (*Spetzler és mt., 1985; Pojunas és mt., 1986*).

In vitro NMR spektroszkópos vizsgálatok (Jezernik és mt., 1983) azt mutatták, hogy a benignus agydaganatok  $T_1$  relaxációs ideje nem különbözött az agyszövet relaxációs idejétől, ugyanakkor a malignus agydaganatok relaxációs ideje szignifikánsan magasabb volt.

Az irodalmi előzmények alapján saját vizsgálatainkkal két kérdésre kívántunk választ adni (Pásztor és mt., 1987; Fűrő és mt., 1989):

1. A hypophysis adenomák benignus daganatok, de mivel az adenohypophysis állományából indulnak ki, NMR relaxációs idejük elkülöníthető-e a normális agyszövet relaxációs idejétől?

2. Várható-e a klinikai diagnosztika javulása a technikai haladástól, pl. az MRI készülékek mágneses terének növelésével vagy más technikai fejlesztéssel?

Az NMR spektroszkópiával vizsgálható a paraméterek hőmérsékletfüggése és a minta fagyasztásával a kötött víztartalom is.

Jelen tanulmányban az in vitro NMR  $T_1$  és  $T_2$  relaxációs időket, a kötött és szabad víztartalmat vizsgáltuk  $24^\circ\text{C}$  és  $4^\circ\text{C}$  hőmérsékleten abból a célból, hogy adatokat szolgáltatassunk a hypophysis adenomás betegek későbbi in vivo MRI vizsgálatához.

15 beteg (12 nő, 3 férfi) műtétrel eltávolított hypophysis adenoma szövete került feldolgozásra. Megfelelő mennyiségű szövet nyérése céljából elsősorban nagyméretű, suprasellarisán terjedő daganatokból vettünk mintákat.

A kontrollként használt normál agyalapi mirigyeket 7 cadaver sectiós anyagából (nem tumoros esetek) és 4 macskából nyertük. Egy-egy agyalapi mirigy elülső lebenyéből általában 2–4 mintát vizsgáltunk.

A proton spin-rács relaxációs idő ( $T_1$ ) és a spin-spin relaxációs idő ( $T_2$ ) mérése Bruker SXP-100 típusú impulzus NMR spektrométerrel történt, 4 °C és 24 °C hőmérsékleten, 90 MHz-es rádiófrekvenciás besugárzással. A 180°- és 90°-os pulzushosszak rendre 5 s és 2,5 s-ak voltak, a  $T_1$  és  $T_2$  mérés pontossága jobb volt mint  $\pm 5\%$ . Az észlelt egyexponenciális relaxációs viselkedés azt jelzi, hogy a szövet különböző vízfrakciói között gyors kicserélődés van. A minták kötött víztartalma is meghatározásra került. A  $-10$  °C-ra fagyasztás után kapott jel amplitúdóját viszonyítva a 24 °C-on észlelthez kaptuk a kötött víz mennyiségét.  $T_2$ -t (csak 24 °C-on) és kötött vizet határoztunk meg 5 tumorban, 5 humán és 2 macska agyalapi mirigyben. A betegeket transnasalis, transsphenoidalis behatolásból operáltuk (*Pásztor és mt.*, 1983). Makroszkópikus nekrotikus részek, véralvadék, cysta folyadék stb. nem kerültek a mért minták közé. A mintákat kémcsőbe, majd ezt jég közé helyezve szállítottuk az NMR mérésekhez. Ezen a hőmérsékleten (0 °C) a relaxációs időértékek több mint 24 órán keresztül stabilak voltak. A műtét és a mérés közt eltelt idő sohasem volt hosszabb 4 óránál. Egy-két 30–150 mg-os min-

ta került mérésre minden tumorból, a szövet nagyságától függően.

A tumorokon mért  $T_1$  értékek mind a két vizsgált hőmérsékleten szignifikánsan nagyobbak voltak ( $p < 0.001$ ) a cadaverekből vagy macskákból nyert agyalapi mirigyek értékeinél. A szövettanilag különböző típusú adenoma szövetek  $T_1$  idejét összehasonlítottuk, azonban szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk. A bromocriptin kezelés nem változtatta meg a relaxációs folyamatokat. A  $T_2$  értéke szignifikánsan magasabb adenomákban, mint normál hypophysisekben.

Az adenomák és a nem tumoros agyalapi mirigyek a  $T_1/T_2$  síkon elkülönült csoportot alkottak. A kontroll értékek egy, a tumorból nyert minták két — a kontrollhoz közeli és attól távol eső — csoportot alkottak. A kontrolltól távol eső  $T_2$  csoport a két null-sejt adenomából adódott. Mivel kevés a  $T_2$  mérés a null-sejt adenomákban, nem lehet állítani, hogy ez valódi jellemzője ezeknek a tumoroknak. A kötött víztartalom nem mutatott korrelációt sem a  $T_1$ -gyel, sem a  $T_2$ -vel. A kötött víztartalom és a spin-rács relaxációs sebesség (a relaxációs idő érték reciproka) között korreláció nem állt fenn. Ez azonban nem bizonyítja a két változó függetlenségét. A normál és adenoma szövetek átlagos kötött víztartalma között nem észleltünk különbséget.

Az MRI diagnosztikában a sella környéki inhomogenitás kétségtelenül zavarokat okoz.



Ez az inhomogenitás az intrasellaris egyéb szövettartalommal magyarázható.

Saját in vitro méréseink egyértelműen hosszabb  $T_1$  és  $T_2$  relaxációs időket mutattak az eltávolított adenoma szövetek kis mintáin, mint a kontrollnak használt ép (cadaver és macska) agyalapi mirigy mintáin. A hypophysis adenoma benignus volta ellenére magasabb  $T_1$  és  $T_2$  relaxációs időket adott.

Ezek az eredmények alapot szolgáltatnak arra, hogy az MRI technikai fejlesztésével a hypophysis mikroadenomákat is in vivo pontosabban diagnosztizálhatjuk.

A legújabb irodalmi adatok ezen utóbbi feltevézéseinket fényesen bizonyítják.

### *Véráramlási vizsgálatok a hypophysisben*

Hidrogén gáz kimosásos módszerrel (Pásztor és mt., 1973) vizsgáltuk a hypophysis lokális vérátáramlását Wistar patkányban. Intra-peritonealis urethane altatásban parapharyngealis behatolásból tártuk fel a hypophysist. Vékony platina elektródot vezettünk be a hypophysis elülső lebenyének medialis és laterális részébe, valamint a nagyagyféltekék corticalis és fehér állományába (Kemény és mt., 1985).

Először nyugalmi helyzetben mértük a helyi vérátáramlást az említett struktúrákban. Az agy corticalis állományában  $59,2 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ , a fehérállományban  $28,1 \pm 8,9 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ .

min véráramlási értékeket kaptunk. Ennél magasabb volt a hypophysis elülső lebenyének véráramlása, különösen annak mediális részében:  $89,9 \pm 22$  ml/100 g/min, a laterális részben  $55,9 \pm 8$  ml/100 g/min.

Az említett struktúrákban vizsgáltuk az autoregulációs viszonyokat, vagyis a vérátáramlás állandóságát az általános vérnyomás változásai mellett. A vérnyomás emelését gyógyszeresen (Metaraminol infúzió), csökkentését véreztetéssel értük el. A középvérnyomást 20 és 190 Hgmm között változtattuk, és a vérátáramlást mértük a két agyi és a két hypophysis területben.

Ismeretes az agy autoregulációs képessége mind a corticalis, mind a fehérállományra vonatkozóan. Jelen méréseinkben az agy kéregállományában a véráramlás stabil volt 60 és 130 Hgmm-es középvérnyomás mellett, ez alatt, illetve felett az autoreguláció nem működött, a véráramlás jelentősen esett, illetve növekedett. Az agy fehérállományában az autoreguláció működése 40 és 150 Hgmm középvérnyomás között érvényesült.

Méréseinkkel igazoltuk, hogy autoregulációs mechanizmus működik a hypophysis elülső lebenyében is, mégpedig a mediális részben 40 és 140 Hgmm középvérnyomás, a laterális részben 40 és 170 Hgmm középvérnyomás értékek között. Ezen értékek alatt, illetve felett az autoregulációs mechanizmus már nem működik.

A bromocriptin jelentős szerepet játszik a hyperprolactinaemia, a prolactint vagy növekedési hormont termelő adenomák gyógyszeres kezelésében. Saját szövettényésztési vizsgálataink is igazolják, hogy a bromocriptin közvetlenül hat az adenoma-sejtek hormontermelésére, a hormonok termelődését és kibocsátását csökkenti.

Több klinikai megfigyelés szól amellett is, hogy bromocriptin kezelés után az adenoma-szövetben olyan elváltozások lépnek fel, amelyek az adenoma vérkeringési változásaival magyarázhatók. Bromocriptin kezelés után az adenoma állományában infarctusok, necrosisek, vérzések alakulhatnak ki, hosszabb kezelés után fibrotikus szövet szaporodik fel. Ugyanakkor ismeretes, hogy kisebb fokú vérnyomáscsökkenésen túl a bromocriptin nem befolyásolja számottevően a többi szerv véráramlását.

Lokális véráramlásvizsgálatokat végeztünk patkányok hypophysisében bromocriptin kezelés mellett (*Kemény és mt., 1985*). Hidrogén-gáz clearance módszerrel meghatározva az agykéregnek, az agy fehérállományának, a hypophysis elülső lebenye mediális és laterális részének lokális véráramlását, a kísérletek alatt 50, ill. 500 g/kg bromocriptint adagoltunk intravénásan. Ennek hatására kisfokú és átmeneti vérnyomásesést észleltünk, ez azonban csak olyan fokú volt, amelyet az agy autoregulációs mechanizmusa kompenzálni tudott.

Ennek bizonyítéka, hogy sem a nagyagyféltekék cortexében, sem a fehérállományában nem következett be véráramlásváltozás.

Ugyanakkor a hypophysis mediális és laterális részében egyaránt észleltünk szignifikáns (30%-os) véráramláscsökkenést. Ez a véráramláscsökkenés még 2 óra múlva is fennállott, amikor a vérnyomás már normális értékeit érte el, sőt akkor is, amikor a vérnyomást gyógyszeresen magasabb szintre emeltük.

Annak tisztázására, hogy bromocriptin adására a hypophysis vérátáramlása közvetlen vascularis hatásra vagy a szöveti metabolizmus változásának következtében jön-e létre, további vizsgálatok szükségesek.

Mesterségesen létrehozott hypophysis hyperplasiában is vizsgáltuk a szövet vérátáramlását (*Jakubovski* és mt., 1986). Fisher nőstény patkányok bőre alá lassan felszívódó diethylstilbestrol kapszulát ültettünk. A fokozatosan növekvő hypophysis elülső lebenyében, amely 13 hét alatt nyolcszorosára nőtt, a különböző állatcsoportokban 6, 9, 10 és 13 hét múlva végeztünk véráramlási vizsgálatot a hyperplasiás mirigy mediális és laterális részében. A véráramlási vizsgálat után a hypophysist eltávolítottuk, súlyát regisztráltuk, és szövettanilag feldolgoztuk. A szövettani vizsgálat a nodularis hyperplasiát igazolta és tág vascularis öblöket, valamint bevérvéseket mutatott.

A lokális véráramlás a megnőtt mirigy laterális részében  $93 \pm 12$  ml/100 g/min értékről



$25 \pm 7$  ml/100 g/min-ra, a mediális részben  $115 \pm 11$  ml/100 g/min-ról  $24 \pm 7$  ml/100 g/min értékre csökkent. A mirigy növekedése miatt viszont a hyperplasiás hypophysis teljes vérátáramlása fokozatosan megnőtt. A 13. hét végére a kezdeti totális áramlás  $12,7 \pm 2$  ml/min értékről  $22,2 \pm 8$  ml/min-re nőtt.

Vizsgálataink igazolják, hogy a hyperplasiás mirigy túlnövi vérellátását, amelyet „nem hasznosítható” véröblök is terhelnek. A mégis regisztrálható totális véráramlásnövekedés viszont arra utal, hogy újonnan képződött erek is bekapcsolódnak a vérellátásba. Ezek az erek feltehetően duralis eredetűek, ezért a hyperplasiás szövet laterális részében jelentkezik a fokozottabb vérellátás ilyenkor, ahogy azt méréseink igazolják.

Érdekes módon vizsgálataink összhangban vannak azzal az elmélettel, amelyet egy San Francisco-i kutatócsoport (*Weiner* és mt., 1985) állított fel. Ezen elmélet alapján vasculáris károsodás is szerepelhet prolactin adenoma etiológiájában. Egy hypophysis artéria elzáródása olyan viszonyokat teremthet, hogy a dura felől új erek nőnek be a hypophysisbe. Ezek a benőtt erek viszont az általános vérkeringésből származó alacsonyabb dopamin tartalmú vért szállítják a hypophysisbe, mint az elzáródott portális rendszerű vér. Így a szupresszió csökkenésével kialakulhat a prolactint termelő adenoma.

# A SAJÁT ÉS AZ EGYÜTTMŰKÖDŐ INTÉZETEKKEL MEGJELENT KÖZLEMÉNYEINK

(A megjelenés időrendjében)

- PÁSZTOR, E. és PIFFKÓ, P.: Trans-sphenoidal surgery of cerebrospinal fluid rhinorrhoea. In: SYMON, L. (ed.): *Operative Surgery*, 3rd ed. London—Boston, Butterworths, (1978). pp. 93—97.
- SLOWIK F., LAPIS K. és TAKÁCS J.: Adatok az emberi hypophysis adenomák ultrastrukturális sajátosságaihoz. *Orvostudomány* 29 227—240 (1978).
- GAZSÓ L. és PÁSZTOR E.: Growth characteristics of human pituitary in tissue and cell cultures. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 49 225—230 (1980).
- PÁSZTOR, E., PIFFKÓ, P., KEMÉNY, A., HAJDA, M. és GÁBOR, I.: Mai szemlélet a hypophysis adenomák sebészi kezeléséről. *Orv. Hetil.* 112 1431—1438 (1981).
- HAJDA, M. és PÁSZTOR, E.: A szemfenéki kép prognosztikai jelentősége a látásfunkciók javításában hypophysis adenomák műtétje után. *Szemészet* 118 209—217 (1981).
- SZILÁGYI, G., ENDRŐCZI, E., IRSY, G., SZABOLCS, I., GÓTH, M. és PÁSZTOR, E.: Effect of thyrotrop releasing hormone (TRH) and luteotrop releasing hormone (LH-RH) in patients with acromegaly after adenomectomy of hypophysis with normal and still elevated human growth hormone (HGH) levels. *Acta Endocrinol (Copenhagen)* 97 Suppl. 243 (1981).
- GAZSÓ, L., BÁCSY, E. és PÁSZTOR, E.: Light- and electron-microscopic features of an endocrinologically active pituitary adenoma cultured in vitro. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 56 245—249 (1982).
- GÓTH, M., SZABOLCS, I., IRSY, G., SZILÁGYI, G., ÁFRA, D. és PÁSZTOR, E.: Gleichzeitiges Auftreten eines Adenoms der Hypophyse und einer thyreogenen Hyperthyreose. *Z. Gesamte Inn. Med.* 37 183—186 (1982).
- PÁSZTOR, E., KEMÉNY, A. és PIFFKÓ, P.: Trans-sphenoidal surgery for suprasellar pituitary adenomas. *Acta Neurochir. (Wien)* 67 11—17 (1983).

- PÁSZTOR, E., KEMÉNY, A., PIFFKÓ, P., HAJDA, M. és GÁBOR, I.: Suprasellaris hypophysis adenomák eltávolítása transsphenoidalis feltárásból. *Ideggyógy. Szle* 36 145—148 (1983).
- SASS, M., PÁSZTOR, E., GODÓ, GY., PIFFKÓ, P. és KEMÉNY, A.: A hypophysis prolactin-termelő mikroadenomák. *Orv. Hetil.* 124 1303—1307 (1983).
- SLOWIK, F., GAZSÓ, L., PÁSZTOR, E., PIFFKÓ, P. és LAPIS, K.: Morphological investigations of mixed pituitary adenoma. *Acta Morphol. Hung.* 31 353—364 (1983).
- LADA, GY., GLÁZ, E. és PÁSZTOR, E.: Prolactin szint alakulása hypophysis (mikro és makro) bromocriptin terápiaja során. *Magy. Belorv. Arch.* 19 77 (1982).
- GÁSPÁR, K., KOCSIS, J., KEMÉNY, A., PÁSZTOR, E. és LÁSZLÓ F. A.: Management of hormone-secreting pituitary microadenomas. *Acta Med. Hung.* 40 107—124 (1983).
- HAJDA, M. és PÁSZTOR, E.: Significance of the appearance of the optic disc for predicting visual function following removal of pituitary adenomas. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 23 561—565 (1983).
- HORVÁTH, T., KEMÉNY, A., PÁSZTOR, E. és VIZI, E. SZ.: Akromegáliás, prolaktinomás betegek és tumorszövetük hormontermelésének vizsgálata. *Orv. Hetil.* 125 1991—1998 (1984).
- KEMÉNY, A., BENOIST, GY. és PÁSZTOR, E.: Changes in local pituitary blood flow after administration of endocrine test agents in the cat. In: ENDRŐCZI, E., ANGELUCCI, L., SCAPAGNINI, U. és DeWIED, D. (eds): *Neuropeptides, Neurotransmitters and Regulation of Endocrine Processes*. Akadémiai Kiadó, Budapest (1983) pp. 233—236.
- WENGERT, T., IRSY, G. és PÁSZTOR, E.: Relationship between serum hormone levels and immunohistology and the presence of opioid peptides in pituitary adenomas. In: ENDRŐCZI, E., ANGELUCCI, L., SCAPAGNINI, U. és DeWIED, D. (eds): *Neuropeptides, Neurotransmitters and Regulation of Endocrine Processes*. Budapest, Akadémiai Kiadó (1983). pp. 443—449.
- PÁSZTOR, E., KEMÉNY, A., PIFFKÓ, P., HAJDA, M. és GÁBOR I.: Transzszfenoidál'nüj dosztup pri adenomah gipofiza szupraszellarnüm rosztom. *Vopr. Neyrohr.* 5 3—6 (1984).

- HORVÁTH, T. és KEMÉNY, A.: A leggyakoribb hipofízis adenomák tünettana. A felismerés nehézségei és a műtét eredménye klinikánk négyéves beteganyaga alapján. *Med. Univ.* 27 255—257 (1984).
- BÁLINT, K., GAZSÓ, L., SLOWIK, F. és PÁSZTOR, E.: Immunocytochemical, ultrastructural and culture characteristics of prolactin-secreting pituitary adenomas. In: AUER, L. M., LEB, G., TSCHERNE, G., URDL, U. és WALTER, G. F. (eds): *Prolactinomas, an Interdisciplinary Approach*. Walter de Gruyter, Berlin—New York (1985), pp. 45—55.
- JAKUBOVSKI, J., KEMÉNY, A. és PÁSZTOR, E.: Quantitative studies on the blood flow in the adenohipophysis: effect of bromocriptine. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Suppl.* 5 111—112 (1985).
- KEMÉNY, A., JAKUBOVSKI, J., JEFFERSON, A. és PÁSZTOR, E.: Blood flow and autoregulation in rat pituitary gland. *J. Neurosurg.* 63 116—119 (1985).
- KEMÉNY, A., JAKUBOVSKI, J., PÁSZTOR, E., JEFFERSON, A. és WOJCIKIEWICZ, R.: Reduction of blood flow in the adenohipophysis of rats by bromocriptine. *J. Neurosurg.* 63 120—124 (1985).
- IRSY, G., GÓTH, M., SLOWIK, F., BÁLINT, K., SZABOLCSI, I., PÁSZTOR, E. és SZILÁGYI, G.: Growth hormone producing pituitary adenoma and meningioma. *Zentralbl. Neurochir.* 46 337—343 (1985).
- KEMÉNY, A. és PÁSZTOR, E.: A hypophysis adenomáról idegsebész szemmel. *Orvostudományok* 61 100—109 (1986).
- IRSY, G., GÓTH, M., BÁLINT, K., SLOWIK, F., SZABOLCSI, I., PÁSZTOR, E. és SZILÁGYI, G.: Comparison of the serum hormone levels and histological findings in pituitary adenomas. *Exp. Clin. Endocrinol.* 88 224—236 (1986).
- KÁRTESZI, M., VARGA, I., ENYEDI, P. és PÁSZTOR, E.: Effect of TRH and bromocriptine on hormone secretion in superfused human pituitary adenoma cells. *Acta Physiol. Hung.* 68 332 (1986).
- KISS, R., FÜTŐ, L., GLÁZ, E. és PÁSZTOR, E.: Bromocriptin „resistens” prolaktint termelő hypophysis macroadenomák bromocriptin és tamoxifen kombinált farmakológiai terápiája. *Magy. Belorv. Arch.* 39 Suppl. 5. 91 (1986).
- GLÁZ, E., KISS, R., RÁCZ, K., FÜTŐ, L., SERGEV, O., VARGA, I. PÁSZTOR, E., CZIRJÁK, S. és MOHARI, K.:



- Clinical and hormonal responses to long-term bromocriptine and tamoxifen treatments in patients with prolactin secreting pituitary macroadenomas. In: ECKHARDT, S. és LAPIS, K. (eds): *Lectures and Symposia 14th Cancer Congress*, Vol. 12. Akadémiai Kiadó, Budapest (1986) pp. 249—260.
- JAKUBOVSKI, J., KEMÉNY, A., STAWOWY, A., SMITH, C. és TIMPERLEY, W.: Blood flow in diethylstilbestrol-induced anterior pituitary gland hyperplasia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 183 327—375 (1986).
- PÁSZTOR, E., KEMÉNY, A., TOMPA, K., FURÓ, I., PÓCSIK, I. és FEDINA L.: In vitro assessment of MR relaxation properties of pituitary adenomas. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 11 378—383 (1987)
- CZIRJÁK, S., PÁSZTOR, E., PIFFKÓ, P., GÁDOR, I. és SZEIFERT, GY.: Hypophysis adenoma a hatvanadik életév után. Transssphenoidalis feltárással szerzett tapasztalatok. *Orv. Hetil.* 129 763—767 (1988).
- PÁSZTOR, E., KEMÉNY, A., TOMPA, K., FURÓ, I., PÓCSIK I., FEDINA L. és KENYERES M.: Műtéttel eltávolított hypophysis adenoma szövet NMR spektroszkópos vizsgálata. *Ideggyógy. Szle* 41 319—324 (1988).
- SZEIFERT, GY., PÁSZTOR, E., CZIRJÁK, S., PIFFKÓ, P., GÁBOR, I., HAJDA, M., KOLONITS, L. és SLOWIK, F.: A hypophysis apoplexia sebészi kezeléséről. *Orv. Hetil.* 130 119—123 (1989).
- FURÓ, I., PÁSZTOR, E., PÓCSIK, I. és TOMPA, K.: Biológiai szövetek mágneses rezonancia (IH NMR) vizsgálata. Az NMR és a magspin tomográfia (NMR Imaging) fizikai alapjai. *Kísérlet. Orvostud.* 41 205—215 (1989).
- SLOWIK, F., BÁLINT, K., FAZEKAS, I., PÁSZTOR, E., MAKARA, G. és LAPIS, K.: Hypothalamikus hamartoma társulása hypophysis adenomával. *Acta Neuropathol. (Berl.)* (közlés alatt).
- FAZEKAS, I., PÁSZTOR, E., GLÁZ, E., BÁLINT, K., SLOWIK, F., GYÉVAI, A. és VARGA, I.: Pathological and experimental investigations in a case of gigantism. *Acta Neuropathol. (Berl.)* (közlés alatt).

## IDÉZETT ÉS A TÉMA SZEMPONTJÁBÓL FONTOS EGYÉB IRODALOM

- ABBOUD, C. F. és LAWS, E. R.: Clinical endocrinological approach to hypothalamic-pituitary disease. *J. Neurosurg.* 51 271—291 (1979).
- BAKAY, L.: The results of 300 pituitary adenoma operations (Prof. Herbert Olivecrona's series). *J. Neurosurg.* 7 240—255 (1950).
- BARROW, D. L., MIZUNO, J. és TINDALL, G. T.: Management of prolactinomas associated with very high serum prolactin levels. *J. Neurosurg.* 68 554—558 (1988).
- BLACK, P. McL., ZERVAS, N. T. és CANDIA, G.: Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 20 920—924 (1987).
- COHEN, A. R., COOPER, P. R., KUPERSMITH, M. J., FLAMM, E. S. és RANSOHOFF, J.: Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 17 446—452 (1985).
- COOKE, N. E., COIT, D., SHINE, J., BAXTER, J. D. és MARTIAL, J. A.: Human prolactin: cDNA structural analysis and evolutionary comparisons. *J. Biol. Chem.* 256 4007—4016 (1981).
- DEROME, P. J., PEILLON, F., BARD, R. M., JEDYNAK, C. P., RACADOT, J. és GUIOT, G.: Adénomes à prolactine: résultats du traitement chirurgical 120 cas féminins, 30 cas masculins. *Nouv. Presse Med.* 8 577—583 (1979).
- DIROCCO, C., MAIRA, G. és BORRELLI, P.: Pituitary microadenomas in children. *Childs Brain* 9 165—178 (1982).
- EBERSOLD, M. J., LAWS, E. R., SCHEITHAUER, B. W. és RANDALL, R. V.: Pituitary apoplexy treated by transsphenoidal surgery. *J. Neurosurg.* 58 315—320 (1983).
- FAHLBUSCH, R. és MERGATH, F.: Developments in surgical treatment of pituitary adenomas. *Neurosurg. Rev.* 1/2 5—13 (1978).
- FAHLBUSCH, R. és WERDER, K. (eds): *Treatment of Pituitary Adenomas*. G. Thieme, Stuttgart (1978).

- FAHLBUSCH, R. és BUCHFELDER, M.: Transsphenoidal surgery of parasellar pituitary adenomas. *Acta Neurochir. (Wien)* 92 93—99 (1988).
- FREIDBERG, S. R., HYBELS, R. L. és OLIVER, P.: Intranasal approach to the sella turcica. *Surg. Neurol.* 12 145—146 (1979).
- FUJII, T., MISUMI, S., ONODA, K. és TAKEDA, F.: Simple management of cerebrospinal fluid rhinorrhea after pituitary surgery. *Surg. Neurol.* 26 345—348 (1986).
- FUKUSHIMA, T. és SANO, K.: Sublabial rhinoseptoplastic technique for transsphenoidal pituitary surgery by a hinged-septum method. *J. Neurosurg.* 52 867—870 (1980).
- GÁSPÁR, L., FAZEKAS, T., KISS, Z. és NÁRAI, G.: Szívbetegség akromegáliában. Systolés időintervallumok és szívterfogatmeghatározás. *Orv. Hetil.* 121 2871—2874 (1980a).
- GÁSPÁR, L., HÖGYE, M., GRUBER, N. és CSANÁDY, M.: Szívbetegség akromegáliában: echokardiográfiás vizsgálatok. *Orv. Hetil.* 121 2375—2379 (1980b).
- GÁSPÁR, L. és LÁSZLÓ, F.: Kis adag bromocriptin (Parlodel) hatása a szérum növekedési hormonszintre akromegáliában. *Orv. Hetil.* 121 1179—1182 (1980).
- GLÁZ E. (szerk.): Klinikai endocrinologia (1—2. kötet). Medicina, Budapest, 1981.
- GODÓ, G. és SAS, M.: Az antiprolactinaemiás kezelés klinikai jelentősége functionális meddőségben. *Orv. Hetil.* 15 897—900 (1980).
- GRISOLI, F., LECLERQ, T., JAQUET, P., GUIBOUT, M., WINTELER, J.-P., HASSOUN, J. és VINCENTELLI, F.: Transsphenoidal surgery for acromegaly—long-term results in 100 patients. *Surg. Neurol.* 23 513—519 (1985).
- GUIOT, G. és THIBAUT, B.: L'extirpation des adénomes hypophysaires par voie transsphénoïdale. *Neurochirurgia* 1 133—150 (1958).
- GUIOT, G. és DEROME, P.: Les indications de la voie d'abord transsphénoïdale en neurochirurgie. Experience de 521 interventions. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 123 703—712 (1972).
- HALÁSZ B.: A neuroendokrinológia haladása és hazai eredményei. *Magyar Tudomány* 25 597—605 (1980).
- HARDY, J.: L'exérèse des adénomes hypophysaires par voie transsphénoïdale. *Union Med. Can.* 91 933—945 (1962).

- HARDY, J.: Transssphenoidal hypophysectomy. Neurosurgical techniques. *J. Neurosurg.* 34 581—594 (1971).
- HAWKES, R. C., HOLLAND, G. N., MOORE, W. S., CORSON, R., KEAN, D. M. és WORTHINGTON, B. S.: The application of NMR imaging to the evaluation of pituitary and juxtasellar tumors. *AJNR* 4 221—222 (1983).
- HIRSCH, O.: Eine neue Methode der endonasalen Operation von Hypophysentumoren. *Wien. Med. Wochenschr.* 59 636—637 (1909).
- HOLLÓ I.: A peptidhormon-meghatározás jelentősége a klinikumban. *Magy. Belorv. Arch.* 15 187—197 (1977).
- HORVÁTH, É. és KOVÁCS, K.: Identification and classification of pituitary tumours. In: CAVANAGH, J. B. (ed.): *Recent Advances in Neuropathology*. Churchill Livingstone, Edinburgh—London—Melbourne—New York (1986). pp. 75—93.
- HUBBARD, J. L., SCHEITHAUER, B. W., ABBOUD, C. F. és LAWS, E. R.: Prolactin-secreting adenoma: The preoperative response to bromocriptine treatment and surgical outcome. *J. Neurosurg.* 67 816—821 (1987).
- JEZERNIK, M., SENTIURE, M. és SCHARA, M.: Proton magnetic resonance characterization of brain tumours. *Acta Neurochir. (Wien)* 67 1—9 (1983).
- JULESZ M.: *A neuroendokrin betegségek kórtana és diagnosztikája*. Akadémiai Kiadó, Budapest (1957).
- JULESZ J., LACZI F., FALKAY G., LÁSZLÓ F. és SAS M.: A hypophysis troph-hormonok rezerv kapacitásának vizsgálata endokrin betegségekben. A gonadotroph hormon-rezerv kapacitása különböző típusú hypogonadismusokban. *Orv. Hetil.* 120 2794—2800 (1979).
- KOLTAI, P. J., GOLDSTEIN, J. C., PARNES, S. M. és PRICE, J. C.: External rhinoplasty approach to transssphenoidal hypophysectomy. *Arch. Otolaryngol.* 111 456—458 (1985).
- KOVÁCS, K., HORVÁTH, É. és EZRIN, C.: Pituitary adenomas. *Pathol. Annu.* 12 341—382 (1977).
- LACZI, F., JULESZ, J., SZARVAS, G., GÁSPÁR, L. és LÁSZLÓ, F.: A hypophysis troph-hormonok rezerv kapacitásának vizsgálata endokrin betegségekben. A növekedési hormon rezerv kapacitása. *Orv. Hetil.* 120 1433—1438 (1979).



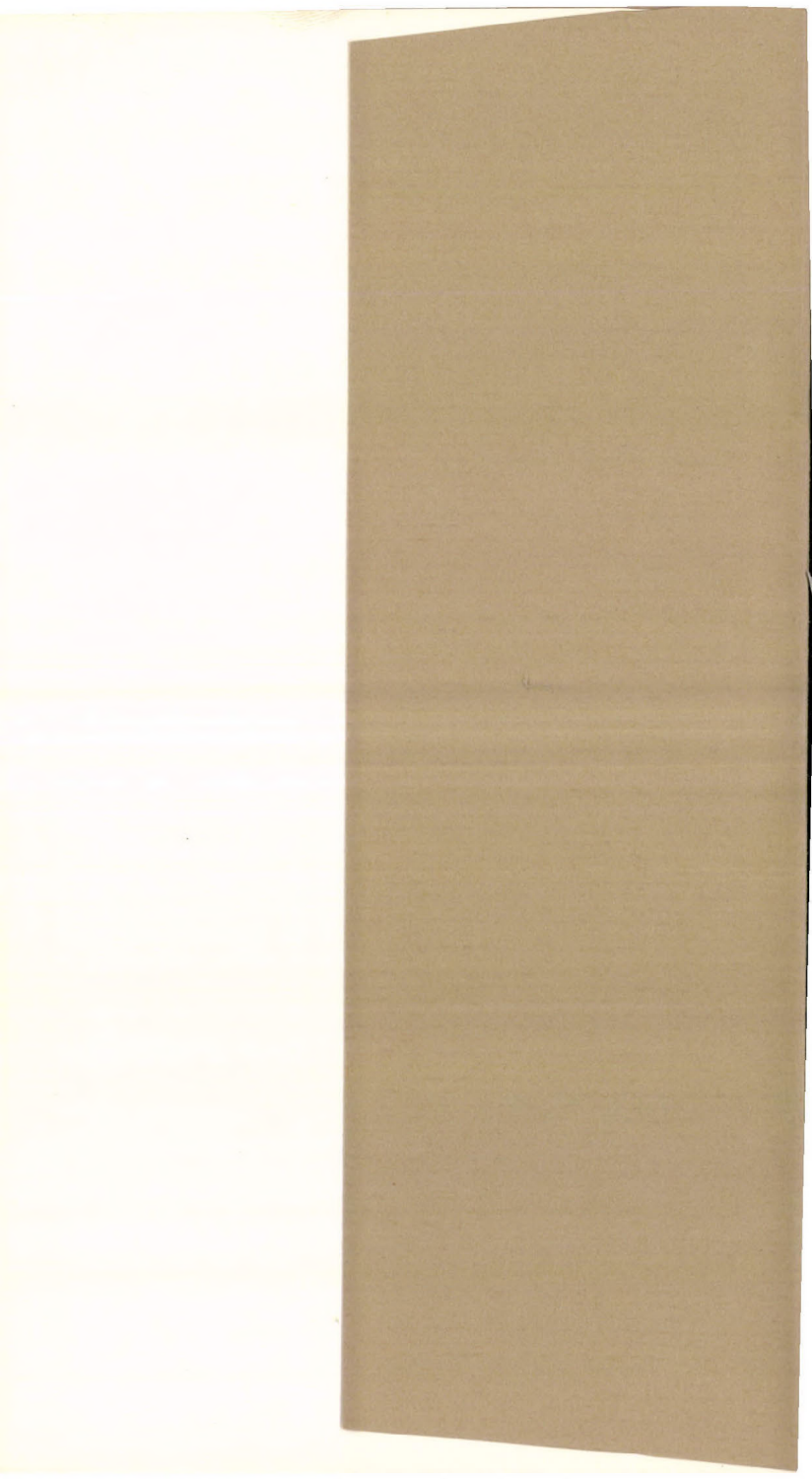
- LANDOLT, A. M. és STREBEL, P.: Technique of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. In: KRAYENBÜHL, H. (ed.): *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Springer, Wien—New York, 7 pp. 119—177 (1980).
- LANDOLT, A. M.: Cerebrospinal fluid rhinorrhea: A complication of therapy for invasive prolactinomas. *Neurosurgery* 11 395—401 (1982).
- LANDOLT, A. M. és OSTERWALDE, V.: Perivascular fibrosis in prolactinomas: Is it increased by bromocriptine? *J. Clin. Endocrin. Metab.* 58 1179—1183 (1984).
- LANDOLT, A. M., SHIBATA, T. és KLEIHUES, P.: Growth rate of human pituitary adenomas. *J. Neurosurg.* 67 803—806 (1987).
- LAWS, E., ABBOUND, C. F. és KERN, E. B.: Perioperative management of patients with pituitary microadenoma. *Neurosurgery* 7 566—570 (1980).
- LAWS, E. R., FODE, N. C. és REDMOND, M. J.: Transsphenoidal surgery following unsuccessful prior therapy. *J. Neurosurg.* 63 823—829 (1985).
- LOYO, M., KLERIGA, E., MATEOS, H., DeLEO, R. és DELGADO, A.: Combined supra-infrasellar approach for large pituitary tumors. *Neurosurgery* 14 485—488 (1984).
- MAKARA, B. G.: Az ACTH és növekedési hormon (STH) elválasztás szabályozása. *Doktori értekezés tézisei*, Budapest (1986).
- MARCOVITZ, S., WEE, R., CHAN, J. és HARDY, J.: Diagnostic accuracy of preoperative CT scanning of pituitary prolactinomas. *AJNR* 9 13—17 (1988).
- Mc LANAHAN, C. S., CHRISTY, J. H. és TINDALL, G. T.: Anterior pituitary function before and after trans-sphenoidal microsurgical resection of pituitary tumors. *Neurosurgery* 3 142—145 (1978).
- MÉREI, F. T., BOBEST, M., BAUER, M. és ÁLFÖLDY, J.: Transmaxillo-sphenoidalis hypophysectomiákról. *Ideggyógy. Szle* 27 503—509 (1974).
- NAKANE, T., KUWAYAMA, A., WATANABE, M., TAKAHASHI, T., KATO, T., ICHIHARA, K. és KAGEYAMA, N.: Long term results of transsphenoidal adenectomy in patients with Cushing's disease. *Neurosurgery* 21 218—222 (1987).

- NELSON, A. T., TUCKER, G. és BECKER, D. P.: Residual anterior pituitary function following transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J. Neurosurg.* 61 577—580 (1984).
- OOT, R. F., BRADY, T. J., BUONANNO, S. S., KISTLER, J. P., PYKETT, J. L. és ZERVAS, N. T.: Preliminary assessment of MR imaging of pituitary adenomas. *AJNR* 4 113—116 (1983).
- PALKOVITS, M.: Neurohormonok és neurotranszmitterek. *Orv. Hetil.* 120 3—9 (1979).
- PÁSZTOR, E., SYMON, L., DORSCH, N. W. C. és BRANSTON, N. M.: The hydrogen clearance method in assessment of blood flow in cortex, white matter and deep nuclei of babbons. *Stroke* 4 556—567 (1973).
- PÉTER, F.: Hypothalamikus hormonok a gyermekkorban. *Doktori értekezés tézisei*, Budapest (1985).
- POJUNAS, K. W., DANIELS, D. L., WILLIAMS, A. L. és HAUGHTON, V. M.: MR imaging of prolactin-secreting microadenomas. *AJNR* 7 209—213 (1986).
- RHOTON, A. L.: Ringcurettes for transsphenoidal pituitary operations. *Surg. Neurol.* 18 28—33 (1982).
- SCHLOFFER, H.: Erfolgreiche Operation eines Hypophysentumors auf nasalen Wege. *Wien. Klin. Wochenschr.* 20 621—624 (1907).
- SELOSSE, P., MAHLER, C. és KLAES, R.: Pituitary abscess. *J. Neurosurg.* 53 851—852 (1980).
- SPAZIANTE, R., DeDIVITIIS, E., STELLA, L., CAPPABIANCA, P. és GENOVESE, L.: The empty sella. *Surg. Neurol.* 16 418—426 (1981).
- SPAZIANTE, R., DeDIVITIIS, E. és CAPPABIANCA, P.: Reconstruction of the pituitary fossa in transsphenoidal surgery: An experience of 140 cases. *Neurosurgery* 17 453—458 (1985).
- SPETZLER, R. F., ZABRAMSKI, J. M. és KAUFMAN, B.: Clinical role of magnetic resonance imaging in the neurosurgical patient. *Neurosurgery* 16 511—524 (1985).
- SYMON, L., JAKUBOWSKI, J. és KENDALL, B.: Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 42 973—982 (1979).
- SYMON, L., LOUGE, V. és MOHANTY, S.: Recurrence of pituitary adenomas after transcranial operation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 45 780—785 (1982).

- SZENTÁGOTHAJ, J., FLERKÓ, B., MESS, B. és HALÁSZ, B.: *Hypothalamic control of the anterior pituitary. An experimental morphological study*. Akadémiai Kiadó, Budapest (1962).
- TINDALL, G. T., McLANAHAN, C. S. és CHRISTY, J. H.: Transsphenoidal microsurgery for pituitary tumors associated with hyperprolactinemia. *J. Neurosurg.* 48 849—860 (1978).
- WEINER, R. J., ELIAS, K. A. és MONNET, F.: The role of vascular changes in the etiology of prolactin secreting anterior pituitary tumors. In: McLEOD, R. M., THORNER, M. O. és SCAPEGNINI, U. (eds): *Prolactin. Basic and Clinical Correlates*. Fidia Research Series. vol. 1. Laviana Press. Padova, (1985). pp. 641—653.
- WILSON, C. B.: A decade of pituitary microsurgery. *J. Neurosurg.* 61 814—833 (1984).

A kiadásért felelős az Akadémiai Kiadó  
és Nyomda Vállalat főigazgatója  
A nyomdai munkálatokat az Akadémiai Kiadó  
és Nyomda Vállalat végezte  
Felelős vezető: Hazai György  
Budapest · 1990  
Nyomdai táskaszám: 18711  
Felelős szerkesztő: Maleczky Anikó  
Műszaki szerkesztő: Kiss Zsuzsa  
Kiadványszám: 2717  
Megjelent: 3,95 (A/5) ív terjedelemben  
HU ISSN 0236-6258





Åra: 79, - Ft